

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

545

THÈSE

pour le
Doctorat en Médecine
(Diplôme d'État)

par

Jean LAUT

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS
NÉ LE 6 JUIN 1926 A PARIS

Présentée et soutenue publiquement le :

ÉTUDE CLINIQUE, RADIOLOGIQUE, BIOLOGIQUE ET GÉNÉTIQUE
D'UN SYNDROME ACROPATHIQUE FAMILIAL

PRÉSIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE LAMY

T H E S E

pour le
Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)

par

Jean LAUT

Interne des Hôpitaux de PARIS
Né le 6 Juin 1926 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le 19

ETUDE CLINIQUE, RADIOLOGIQUE, BIOLOGIQUE ET GENETIQUE
D'UN SYNDROME ACROPATHIQUE FAMILIAL.

Président : Monsieur le Professeur Maurice LAMY.





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550421_0005

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE. à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale..	(ABOULKER (P.)	Clinique neuro-rhumatologique SEZE (S.de)	
	(AMELINE (A.)		(GRASSET (J.)
	(HUGUIER (J.)		(LEPAGE (F.)
	(LEGER (L.)	Clinique obstétricale	(MAYER (M.)
	(OLIVIER (C.)		(MERGER (R.)
	(PADOVANI (P.)		(RAVINA (J.)
	(POILLEUX (F.)		
Clinique médicale ..	(ROUX (M.)	Clinique ophtalmolo-	(DESVIGNES (P.)
	(VERNE (J.-M.)	gique	(OFFRET (G.)
	(Hagueneau (J.)	Clinique oto-rhino-	
	(pr.s.ch.	laryngologique	(MADURO (R.)
	(BOUDIN (G.)		
	(CONTE (M.)	Clinique pédiatrique	(LAPLANE (R.)
	(DOMART (A.)	et puériculture	
	(MILLIEZ (P.)	Clinique psychiatrique	(BARUK (H.)
	(PERRAULT (M.)	Clinique urologique..	(KUSS (R.)
	(RAMBERT (P.)		
	(THIEFFRY (S.)		
	(TURLAF (J.)		

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.) Melle CHAINTREUIL (G.) Melle HURE (A.)
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque..	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	(Mme CONTET (J.), Melles LAURENT (H.) LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

	MM.		MM.
Pathologie chirurgicale	{ BARCAT (J.)	Pédiatrie- Puériculture ...	{ JOSEPH (R.)
	{ BINET (J.-P.)		{ MANDE (R.)
	{ CAUCHOIX (J.)		{ MOSSIGNON (P.)
	{ CHATELIN (C.-L.)		{ POLONOVSKI (C.)
	{ DUBOST (Ch.)		{ ROSSIER (A.)
	{ DUBOST (Cl.)	Pharmacologie	{ LÉVY (Mlle J.)
	{ FAUREL (J.)		{ pr.s.ch.
	{ FLABEAU (F.)		{ BOISSIER (J.)
	{ GERMAIN (A.)		{ LECHAT (P.)
	{ Laurence (G. agr.per.)	Physiologie	{ Parrot (J.)
	{ Lortat-Jacob (J.-L.)		{ pr.s.ch.
	{ LOYGUE (J.)		{ DEJOURS (P.)
	{ MERCADIER	Physique médicale .	{ Gougerot (L.)
	{ PERROTIN (J.)		{ m.conf.
	{ ROBERT (H.)	Pneumo phtisiologie	{ KREIS (B.)
	{ THOMERET (G.)		{ PICHOT (P.)
Pathologie exo- tique	{ SCHNEIDER (J.)	Psychiatrie	{ DUCHE (D.)
Pathologie expérimentale..	{ CROSNIER (J.)	Psychiatrie infan- tile	{ DELBARRE (F.)
	{ HARTMANN (L.)	Rhumatologie	{ CERNEA (P.)
	{ LOEPER (J.)		{ Chaput (Mme)
	{ MAURICE (J.)		{ m.c. agr.
	{ PLAS (F.)	Stomatologie	{ GRELLET (M.)
	{ RICHET (G.)		{ CHASSAGNE (P.)
	{ AUSSANNAIRE (M.)	Thérapeutique	{ LAMOTTE (M.)
	{ BOUR (H.)		{ QUENU (L.)
	{ BOUVIER (J.)	Urologie	
	{ BOUVRAIN (Y.)		
	{ BRICAIRE (H.)		
	{ BRISSAUD (H.)		
	{ BROCARD (H.)		
	{ BUGÉ (A.)		
	{ Castaigne (P.) m.conf.		
	{ CATINAT (J.)		
	{ CONTAMIN (F.)		
	{ COURY (C.)		
	{ FREZAL (J.)		
	{ HOUSSET (E.)		
	{ LAROCHE (Cl.)		
	{ LESOBRE (E.)		
	{ MACREZ (C.)		
Pathologie médicale ...	{ NICK (J.)		
	{ Pequignot (H.) m.conf.		
	{ ROYER (P.)		
	{ WOLFROMM (R.)		

	MM.
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESCREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES
DE CONFERENCES-AGREGES

		III.
Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Hygiène { BOYER (J.) pr.s.ch. Corre-Hurst (Mme L.)
Anatomie patho- logique	{ GAUTHIER-VILLARDS (Melle P.) pr. s. ch. BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Maladies infec- tieuses { BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Anesthésiologie	{ VOUREH (G.)	Médecine légale { Derobert (L.) pr.s.ch. Hadengue (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Bactériologie	{ NEVOT (A.) pr.s.ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)	Médecine du travail { ALBAHARY (C.)
Biochimie médi- cale	{ DESGREZ (P.) pr.s.ch. POLONOSKI (J.) m.conf. SCHAPIRA (G.) m.conf.	Neuro-chirurgie { DAVID (M.)
Biologie médicale	{ BOURLIERE (F.), m.conf.	Neurologie { LHERMITTE (F.)
Carcinologie	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) Thoyer-Rozat (J.)
Dermato- Syphiligraphie	{ DUPERRAT (B.)	Obstétrique
Electro-Radio- logie	{ LEDOUX-LEBARD (G.)	Ophthalmologie .. { BREGEAT (P.) SARAUX (H.)
Embryologie	{ TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)	Orthopédie { JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)	Oto-rhino-laryn- gologie { DEBAIN (J.)
Histologie	{ COUJARD (R.) pr.s.ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)	Parasitologie ... { BRUMPT (L.C.) pr. s. ch; CHABAUD (A.)
Hydrologie	{ CORNET (A.)	

Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)...	ALAJOUANINE (T.)
{ Broussais	GENNES (L. de)
{ Cochin	JUSTIN BESANCON (L.)
Cliniques médicales	Hôtel Dieu
{ Lariboisière	BARIETY (M.)
{ Pitié	SOULIE (P.)
{ St-Antoine	DREYFUS (G.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et clima- tologie (Bichat)	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DEROT (N.)
{ Baudelocque	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales.....	LACOMME (M.)
{ Port-Royal	N....
{ Tarnier	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel Dieu)	RENNARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St Vincent de Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ...	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel) ..	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N....
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) ..	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel).....	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N....
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROcq (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.),
CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.),
GASTINEL (P.) GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.),
HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.),
LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.)
MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.)
RICHEL (C.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN	Léon BINET
	Membre de l'Institut
ASSESSEUR	Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

III.

Anatomie	CORDIER (E.)	
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)	
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)	
Anesthésiologie	BAUTHIANN (J.)	
Bactériologie	FASQUELLE (R.)	
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)	
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.	CHAILLEY-BERT (P.)	
Biologie médicale	FAUVERT (R.)	
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)	
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)	
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)	
	Beaujon	SICARD (A.)
	Cochin	QUENU (J.)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu)	MEGNAUX (G.)	
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M.)	
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	HERLE d'AUBIGNE (R.)	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)	
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St Louis)	DEGOS (R.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	HOLLARET (P.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste Anne)	DELAY (J.)	
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)	

A ma chère femme

A mes parents

en témoignage de ma reconnaissance
et de ma profonde affection

A mes enfants

A tous les miens

A mes amis.

A mon maître

Monsieur le Professeur Maurice LAMY
Professeur de clinique de génétique médicale
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades
Commandeur de la Légion d'Honneur

qui m'a fait le très grand honneur de
présider cette thèse.

En souvenir de l'accueil et de la
sollicitude que j'ai trouvés dans son
service.

Hommage respectueux et reconnaissant.

A Monsieur le Professeur agrégé Jean FREZAL

Médecin assistant des Hôpitaux de Paris

qui a inspiré et guidé ce travail

Hommage de profonde gratitude.

A mes maîtres dans les Hôpitaux

Externat

- M. le Professeur R. MERLE d'AUBIGNE
- M. le Docteur A. GROSSIORD
- M. le Professeur LEVY-SOLAL
- M. le Professeur R. KOURILSKY
- M. le Docteur A. LAFITTE
- M. le Docteur F. SIGUIER

Internat

- M. le Docteur J. MOUSSOIR
- M. le Docteur R. MARQUEZY
- M. le Docteur A. LAFITTE
- M. le Professeur J. CATHALA
- M. le Docteur F. SIGUIER
- M. le Professeur M. LAMY
- M. le Docteur C. LAUNAY
- M. le Professeur L. MICHAUX

INTRODUCTION

La description de troubles trophiques familiaux atteignant les extrémités, et associés à des manifestations neurologiques, remonte à de nombreuses années. Déjà, en 1852 Nelaton attire l'attention sur une affection inhabituelle des os du pied observée chez quelques membres d'une famille. Dès lors, un certain nombre d'observations vont être publiées, traitant d'affections héréditaires caractérisées par des troubles de la sensibilité, des ulcérations trophiques, avec maux perforants plantaires et nécrose osseuse du pied. La dénomination de ces affections par les auteurs reste très imprécise et variée. Et successivement, les noms "d'acrodystrophie" de "trophoneurose" sont utilisés. C'est pourtant depuis le mémoire de Bruns (1903) sous le nom de syringomyélie lombo sacrée familiale que sont réunies la plupart de ces affections. Mais cette qualification ne repose sur aucun contrôle anatomique. C'est pourquoi Thévenard, en 1942, reprenant l'étude des cas publiés, et les comparant à ses propres observations, met en doute leur rattachement à la syringomyélie, et dégagant le caractère stéréotypé du tableau symptomatique de ces malades, isole une entité clinique sous le nom "d'Acropathie ulcéro-mutilante familiale".

Les constatations anatomo-pathologiques faites dans les années qui suivent la publication de Thévenard vont confirmer les hypothèses de cet auteur. En effet, successivement les travaux de Jughenn, Krücke et Wadulla (1949) de Denny-Brown (1951) de Van Bogaert et de Girard, Mazare et Devic (1953) démontrent l'absence des lésions de la syringomyélie et précisent le substratum anatomique de l'acropathie ulcéro-mutilante sous la forme d'altérations dégénératives des racines postérieures, des ganglions spinaux correspondants ainsi que de certains troncs nerveux.

Et, jusqu'à présent, il n'y a qu'une seule publication (Barraquer) qui décrive des lésions de type syringomyélique sous l'aspect d'une cavitation dans la moelle sacrée. La maladie telle que l'a décrite Thévenard est donc une entité clinique précise pouvant être classée parmi les ostéo dystrophies de substratum neurologique.

Toutefois, depuis quelques années, les publications des : nouveaux cas d'acropathie ulcéro-mutilante semblent s'attacher à discuter le problème des frontières nosologiques de l'affection, et tendent ainsi à en élargir le cadre. En effet, un certain nombre d'observations décrivent des syndrômes acropathiques familiaux qui ressemblent à l'acropathie ulcéro-mutilante avec néanmoins certaines nuances séméiologiques. D'autre part, certains auteurs rapprochent cette maladie d'autres maladies dégénératives neurologiques telles que l'atrophie de Charcot Marie (Thévenard lui-même pose le problème en 1953). Enfin, des formes sporadiques de l'affection ont été décrites (Y. Bureau).

Quant à la genèse de la maladie, elle est toujours mystérieuse. Les recherches anatomiques, biologiques, génétiques, n'ont pas, jusqu'à présent, abouti et pour la plupart des auteurs, ces acropathies ulcéro-mutilantes familiales seraient dues le plus souvent à un "désordre primitif génotypique". Cette appellation imprécise ne faisant en fait que cacher notre ignorance.

L'apport de nouveaux cas de syndrômes acropathiques familiaux ne peut qu'enrichir, tout au moins sur le plan clinique, la connaissance de l'acropathie ulcéro-mutilante familiale, et c'est essentiellement dans cette intention que nous avons fait cette étude.

Nous aurons donc pour but dans cette thèse :

- 1) d'étudier un syndrome acropathique familial sur les différents plans cliniques, radiologiques, biologiques et génétiques.
- 2) de discuter la place d'un tel syndrome dans un cadre nosologique à la lumière de nos connaissances actuelles sur les syndromes voisins et en particulier l'acropathie ulcéro-mutilante familiale.
- 3) de rechercher enfin quelles sont les hypothèses pathogéniques qui peuvent être faites à propos de ce syndrome.

Nous adopterons donc le plan suivant :

- | | | |
|--------------|---|---|
| Chapitre I | : | Description de notre observation, |
| Chapitre II | : | Discussion diagnostique et nosologique, |
| Chapitre III | : | Discussion pathogénique. |

CHAPITRE I

ETUDE D'UNE OBSERVATION de SYNDROME ACROPATHIQUE FAMILIAL

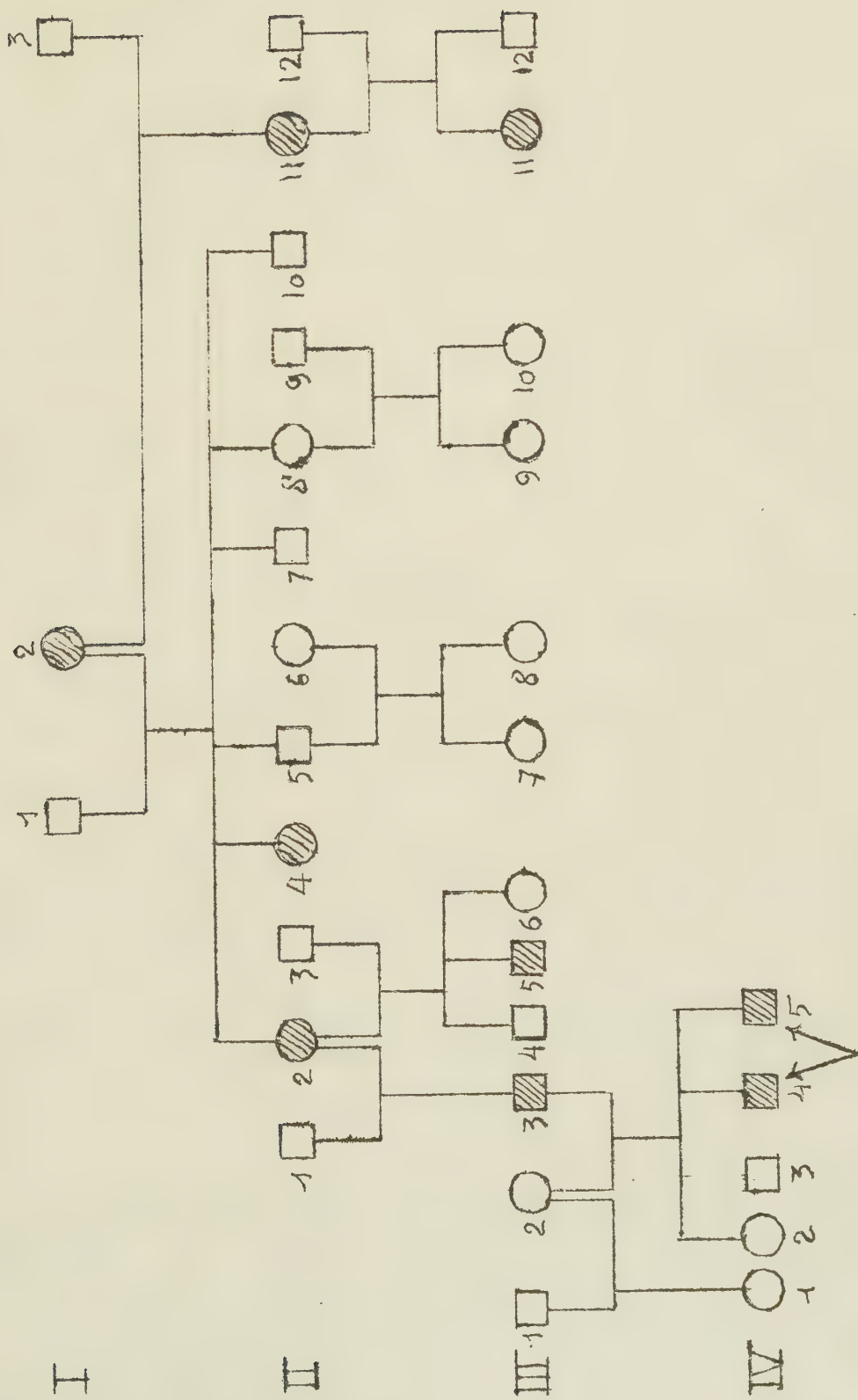
I - Etude clinique

Parmi les membres d'une famille s'étendant sur quatre générations (cf. arbre généalogique) neuf sont atteints de troubles trophiques qui vont faire l'objet de notre description. Nous avons examiné tous les sujets mais nous avons étudié complètement les enfants H et B (IV/4 et 5) qui ont été hospitalisés dans le service du Professeur Maurice Lamy à l'hôpital des Enfants Malades, à la demande du Professeur agrégé R. Mande.

Génération I

1/2 Madame Suzanne L... est âgée de soixante douze ans.

L'interrogatoire nous apprend que dès l'enfance cette femme a été atteinte d'engelures très importantes aux doigts et aux orteils. Les doigts étaient en permanence cyanosés et boudinés; l'extrémité des orteils était le siège d'ulcérations superficielles. Il existait d'autre part, une cyanose et de petites ulcérations du pavillon des deux oreilles. Tous ces troubles s'accroissent l'hiver mais ne disparaissent jamais complètement, même l'été. La malade nous déclare que ces manifestations se sont très atténuées après la ménopause. Lorsque nous examinons cette femme, en Novembre 1959, nous notons un aspect sclérodactylique des deux mains. La peau est sèche, sa coloration est normale, mais il existe une ankylose des dernières phalanges. Les ongles enfin sont pigmentés et fendillés. On note également de petites ulcérations sèches siégeant à l'extrémité des orteils/



et un ulcère variqueux sur la jambe droite. Le pourtour du pavillon des deux oreilles est toujours cyanosé avec de petites zones de nécrose sèche.

En conclusion : Madame Suzanne L.... semble atteinte de troubles vaso-moteurs des extrémités qui évoquent une maladie de Raynaud sans qu'il n'y ait jamais eu toutefois de crise syncopale et asphyxique.

Génération II

II/2 Madame Victoria S... est âgée de cinquante deux ans.

Ses troubles trophiques existent également depuis l'enfance et ont persisté à peu près inchangés jusqu'à ce jour. Avec des poussées d'aggravation durant l'hiver.

. Les troubles trophiques atteignent :

- les mains :

Tous les doigts sont violacés, gonflés, la peau qui les recouvre est tendue, sèche et écailleuse, les ongles sont fendillés.

- les pieds :

On note à la face plantaire du gros orteil droit une cicatrice crouteuse d'un mal perforant plantaire qui, aux dires de la malade est guéri depuis environ dix ans.

A l'extrémité des orteils siègent de petites ulcérations superficielles, avec toutefois une zone nécrosée et suintante sur les deuxièmes et troisièmes orteils droits.

- Les oreilles :

Cyanose et petites zones de nécrose sèche sur les pourtours du pavillon.

- Le nez :

Le dos du nez est cyanosé, froid. Il existe une petite ulcération crouteuse à son extrémité.

. Au point de vue neurologique un discret syndrome sensitif est caractérisé par,

- des troubles de la sensibilité subjective à type d'algies et de paresthésies au niveau des doigts apparaissant au cours des périodes d'aggravation surtout l'hiver.

- des troubles de la sensibilité objective superficielle : disparition de la sensibilité tactile sur la face dorsale des orteils et des pieds se limitant à l'articulation tibio-tarsienne. Le reste de l'examen neurologique est normal.

En conclusion, Madame Victoria S... est atteinte de troubles vaso-moteurs des extrémités comparables à ceux du cas précédent, mais on retrouve chez elle la cicatrice d'un mal perforant plantaire et un discret déficit de la sensibilité tactile.

II/4 Mademoiselle Paulette L... est âgée de quarante neuf ans.

Cette femme est une grande infirme. Elle a en effet été atteinte dans l'enfance d'une poliomyélite antérieure aiguë qui a laissé de grosses séquelles aux deux membres inférieurs. Elle n'a jamais remarqué depuis. Il a donc été à peu près impossible de tirer des conclusions valables de notre examen puisque les troubles trophiques et en particulier une importante acrocyanose qu'elle présente sur les jambes peut être rattachée à la poliomyélite. Il faut toutefois noter que sur les régions non atteintes par la maladie de Heine Medin, les mains, les oreilles, le dos du nez, existent les mêmes lésions que chez sa soeur Madame Victoria S....

II/11 Madame Charlotte L... est âgée de ~~trente~~ huit ans.

Apparition des symptômes dans l'enfance sous l'aspect d'engelures, de cyanose et d'ulcérations des extrémités.

Actuellement, les troubles trophiques atteignent,

- Les mains :

Les doigts sont gonflés, cyanosés. L'extrémité des deux médus est recouverte d'une petite plaque de nécrose.

- Les pieds :

Ulcérations persistantes et douloureuses à l'extrémité des orteils. Cyanose diffuse et symétrique de la face dorsale des pieds, remontant jusqu'au tiers inférieur de la jambe.

- Le nez :

Violacé et froid avec petite ulcération sèche à son extrémité.

Toutes ces manifestations s'aggravent l'hiver et deviennent alors douloureuses. Elles s'améliorent l'été mais ne disparaissent jamais complètement.

Le reste de l'examen est normal et il n'y a en particulier aucun signe neurologique.

En conclusion : Madame Charlotte L... est atteinte de troubles vasomoteurs des extrémités qui évoquent à la fois une maladie de Raynaud et une acrocyanose sans qu'il n'y ait jamais eu toutefois de crises syncopales et asphyxiques.

./.

8.

Génération III

III/3 Monsieur Anicet L... est âgé de trente trois ans.

Les premiers symptômes sont apparus à l'âge de trois ans sous l'aspect d'engelures des doigts et des orteils, suivis assez rapidement de manifestations identiques sur les oreilles et le nez. Enfin, à l'âge de treize ans, apparition de maux perforants plantaires bilatéraux siégeant en regard de la tête du premier métatarsien et en regard de la tête du cinquième métatarsien. Lorsque nous examinons ce malade, nous constatons une symptomatologie beaucoup plus complexe que dans les cas précédents. Il existe en effet à la fois un syndrome trophique et un syndrome neurologique.

. Le syndrome trophique atteint :

- Les mains (cf. photo N° 1)

Les doigts sont effilés, atrophiques. La peau qui les recouvre est mince et violacée. Les ongles sont fendillés. Les dernières phalanges des deux auriculaires et de l'index gauche sont ankylosées.

- Les pieds (cf. 2 photos N° 2 et 3)

Maux perforants plantaires bilatéraux en regard de la tête du premier métatarsien et en regard de la tête du cinquième métatarsien. Le mal perforant plantaire qui siège sous la tête du premier métatarsien droit est constamment ulcéré, profond, suintant et douloureux.

On note également des ulcérations à l'extrémité des orteils, entraînant une perte de substance principalement sur les deuxième orteils.



Photo n° 1

III / 3 : Aspect atrophique des doigts. Ankylose des dernières phalanges des deux auriculaires et de l'index gauche



oto n° 2

III / 3 : Maux perforants plantaires bilatéraux



Photo n° 3

III / 3 : Mal perforant ulcéré et suintant de la tête du premier métatarsien droit.

- Les oreilles :

Dont le pourtour est violacé et recouvert de petites plaques de nécrose.

- Le nez :

qui est froid et violacé.

Il faut signaler aussi une sudation exagérée des mains et des pieds.

Le syndrome neurologique :

Il est caractérisé essentiellement par l'association des troubles de la sensibilité et des réflexes.

. Syndrome sensitif :

Diminution grossière de la sensibilité tactile et thermo-analgésique sur toute l'étendue des faces plantaires et dorsales des pieds à limite supérieure circulaire à la hauteur de la cheville. Cette altération globale de la sensibilité superficielle dessinant la forme d'un soulier. Aux membres supérieurs, la sensibilité au tact est normale mais on note une altération de la sensibilité au froid et au chaud aux extrémités des doigts.

Il n'y a pas de troubles de la sensibilité profonde.

. Troubles des réflexes :

a) Réflexes ostéo-tendineux

Aux membres inférieurs :

- réflexes achilléens faibles
- réflexes rotuliens, vifs, polycinétiques

Aux membres supérieurs :

- les réflexes ostéo-tendineux sont normaux.

b) Réflexes cutanés plantaires : signe de Babinski bilatéral.

c) Réflexes cutanés abdominaux normaux.

L'examen neurologique met également en évidence une démarche caractéristique de paraplégie spasmodique : raideur des membres inférieurs, les pieds frottent franchement le sol, la flexion des genoux n'étant qu'ébauchée. Il existe enfin un strabisme divergent de l'œil droit.

En conclusion : Monsieur Anicot L... est atteint de neur perforants plantaires bilatéraux qui, associés à une altération globale de la sensibilité superficielle, évoqueraient fortement une neuropathie alcool-nutritive familiale s'il ne s'y ajoutait une symptomatologie pyramidale.

III/5 Monsieur Jean-Marie S... est âgé de vingt et un ans.

Les troubles trophiques atteignent :

- Les mains :

Les doigts sont boudinés, violacés: la peau qui les recouvre est tendue, sèche et il existe de petites ulcérations aux extrémités des médus avec à ce niveau chute des ongles.

- Les pieds :

Ulcerations identiques mais absence de cyanose.

- Les oreilles :

Violacées avec petites zones de nécrose sur le pourtour du pavillon.

- Le nez :

Cyanosé et froid avec ulcération de l'extrémité.

Ces troubles existent en permanence mais s'aggravent l'hiver.
Le reste de l'examen clinique est normal et il n'y a pas de manifestations neurologiques.

En conclusion, Monsieur Jean-Marie S... est atteint de troubles vasomoteurs des extrémités sans phénomènes de syncope ni d'asphyxie locale.

III/11 Mademoiselle Eliane L. est âgée de dix neuf ans

Cette jeune fille a, depuis l'enfance, des manifestations trophiques des extrémités qui atteignent,

- Les mains :

Aspect d'engelures avec petites ulcérations aux extrémités des doigts.

- Les membres inférieurs :

Cyanose diffuse et symétrique des pieds et des chevilles remontant jusqu'au tiers inférieur de la jambe. Il existe également une petite ulcération à l'extrémité du gros orteil droit.

- Le nez et les oreilles sont froids et violacés

Le reste de l'examen est normal : il n'y a pas de manifestations neurologiques.

En conclusion, Mademoiselle Eliane L... est atteinte de troubles vasomoteurs ayant l'aspect d'une acrocyanose.

Génération IV

IV/4 Hubert L... est âgé de six ans.

Cet enfant est atteint de troubles trophiques des extrémités qui sont apparus dès la naissance où l'on fut frappé par l'aspect anormal../

des mains et des pieds qui étaient rouges violacés et gonflés. Dès l'âge de deux ans, l'extension s'est faite aux oreilles et au nez. Ces manifestations plus intenses l'hiver se sont progressivement aggravées jusqu'au jour où nous examinons l'enfant qui est hospitalisé à l'âge de cinq ans dans le service du Professeur Maurice Lamy. La grossesse et l'accouchement furent normaux, le développement psycho-moteur fut satisfaisant et en dehors des troubles précédemment décrits, on ne retrouve rien de particulier dans les antécédents personnels du malade.

Les troubles trophiques, qui constituent donc l'essentiel du tableau clinique, atteignent :

- Les mains : (cf. photo N° 4)

Les doigts sont tous boudinés, prenant une forme cylindrique. La peau, d'une température normale, est rouge violacée, les ongles sont fendillés. A gauche existe une lésion atrophique de l'annulaire. A droite, les lésions prédominent sur les trois derniers doigts, surtout sur l'auriculaire dont l'extrémité est ulcérée. La paume et le dos des mains ont un aspect normal.

- Les pieds (cf. photo N°5)

présentent des lésions comparables, mais majorées toutefois, car les extrémités des orteils sont le siège d'ulcérations avec véritables zones de mutilation locale et chute de l'ongle, surtout sur les deuxième et troisième orteils du pied gauche. Sur le talon et le bord externe des pieds, la peau est violacée, mais il n'y a aucun mal perforant plantaire.

- Les oreilles

Le pavillon des deux oreilles est lui aussi cyanosé avec de petites ulcérations sur son pourtour.



Photo n° 4

IV / 4 : Aspect boudiné, cylindrique des doigts , ulcération de l'extrémité de l'auriculaire droit.



Photo n° 5

IV / 4 : Ulcérations et mutilations de l'extrémité des orteils

- Le nez est normal

Le reste de l'examen clinique n'apporte aucun renseignement complémentaire. L'examen neurologique est normal. L'examen cardio-vasculaire normal également. Toutes les artères sont perçues et battent normalement. La tension artérielle est à 12/8.

L'examen oscillométrique, l'électro cardiogramme, le fond d'oeil sont normaux. Le morphogramme est normal. Enfin, au test de Borel Maisonny le comportement et les performances correspondent à quatre ans pour un âge réel de cinq ans. Le résultat des autres examens complémentaires sera donné plus loin.

Signalons d'autre part que cet enfant est suivi depuis environ un an, et que les thérapeutiques vaso-dilatatrices, le dilvasène en particulier, n'ont guère amélioré les symptômes. Au dernier examen est même apparue une ulcération crouteuse sur le nez qui était intact auparavant. Il n'y a pas eu non plus durant ce temps d'aggravation notable.

En conclusion, Hubert L... est atteint de troubles vaso-moteurs et trophiques importants des extrémités, apparus les premiers jours de la vie, sans manifestations neurologiques.

IV/5 Bernard L... est âgé de cinq ans.

Il est atteint de troubles trophiques comparables à ceux de son frère aîné, mais apparus plus tardivement vers l'âge de deux ans. Ces troubles ont suivi également une évolution progressive s'aggravant l'hiver mais ne disparaissant jamais complètement. Cet enfant est hospitalisé dans le service du Professeur Maurice Lary en même temps que son frère à l'âge de quatre ans. On ne retrouve rien de particulier dans ses antécédants personnels et son tableau clinique, lorsque nous l'examinons, est caractérisé par l'association de troubles trophiques et d'un syndrome neurologique.

Les troubles trophiques atteignent :

- Les mains

Tous les doigts sont tuméfiés, cyanosés et douloureux. Les lésions prédominent sur les quatrième et cinquième doigts de la main gauche dont les extrémités ont un aspect ischémique et nécrosé avec des ongles noirâtres et un petit suintement local.

- Les pieds (photo N°6)

présentent des lésions comparables avec des ulcérations surtout nettes sur les troisièmes orteils droit et gauche. Il n'y a pas de mal perforant plantaire.

- Les oreilles ont un pourtour rouge et violacé.

- Le nez est normal.

Syndrôme neurologique :

Au cours du premier examen, nous n'avions constaté qu'une simple exagération des réflexes ostéo-tendineux, mais lorsque l'enfant est revu 6 mois plus tard, la symptomatologie est beaucoup plus nette : Caractérisée par :

a) une démarche raide avec une claudication intermittente non douloureuse du membre inférieur gauche.

b) des réflexes rotuliens et achilléens vifs et polycinétiques.

c) un réflexe cutané plantaire normal à droite, mais un signe de Babinski franc à gauche.

d) la recherche des troubles de la sensibilité a été difficile à préciser chez un enfant de cet âge, mais si la sensibilité thermo-analgésique nous a paru normale, la sensibilité tactile nous a semblé très nettement diminuée sur toute la face dorsale des deux pieds.



Photo n° 6

IV / 5 : Ulcérations de l'extrémité du 3° orteil gauche

Le reste de l'examen neurologique est normal et il n'y a en particulier aucune atteinte des membres supérieurs.

L'évolution des troubles a été comparable à celle de son frère, peu améliorée par les vaso-dilatateurs mais ne semblant pas non plus s'aggraver pour l'instant. Par contre, l'aggravation du syndrome neurologique est incontestable un an après le premier examen.

La marche est de plus en plus difficile avec des chutes fréquentes. D'autre part, le membre inférieur gauche effectue une ébauche de "mouvement fauchant", le déficit moteur n'est d'ailleurs pas retrouvé à l'étude de la force segmentaire, difficile à apprécier chez cet enfant.

Signalons enfin que, comme chez son frère aîné, l'examen cardiovasculaire est toujours resté normal (en particulier la prise des oscillations montre des chiffres tout à fait normaux).

En conclusion, Bernard L... présente un tableau clinique où s'associent des troubles vaso-moteurs et trophiques des extrémités et une symptomatologie de type pyramidal aux membres inférieurs assez comparables à celle qui a été décrite chez son père Anicet L...

Pour conclure sur cette simple étude clinique d'une observation familiale, nous notons que :

- 1) Neuf sujets sont atteints de troubles vaso-moteurs et trophiques des extrémités, des oreilles et du nez.
- 2) Deux (II/2 et III/3) ont un mal perforant plantaire.

- 3) Un (II/2) a un discret syndrome sensitif portant sur la sensibilité tactile.
- 4) Deux (III/3 et IV/5) ont également un syndrome neurologique caractérisé par des troubles de la sensibilité superficielle associée à une symptomatologie pyramidale.

°°

II - Etude Radiologique (Dr. C. Fauré)

Cette étude n'a été faite que chez Monsieur Anicet L... (III/3) et ses deux enfants Hubert et Bernard (IV/4-5) qui sont d'ailleurs les trois membres les plus atteints de cette famille, Nous ferons pour chacun d'eux une description des diverses lésions constatées.

1) Monsieur Anicet L... (III/3)

Les lésions osseuses sont évidentes aux mains et aux pieds.

= Les mains (cf. photo N° 7)

- main droite : résorption osseuse de la phalange distale du cinquième doigt dont l'extrémité est déformée et a un aspect de pince de homard.

- main gauche : disparition complète de la phalange distale de l'index dont il ne persiste qu'un noyau calcifié.

. Fonte osseuse de l'extrémité de la troisième phalange du médius dont la moitié restante apparaît tassée et épaissie.

./.

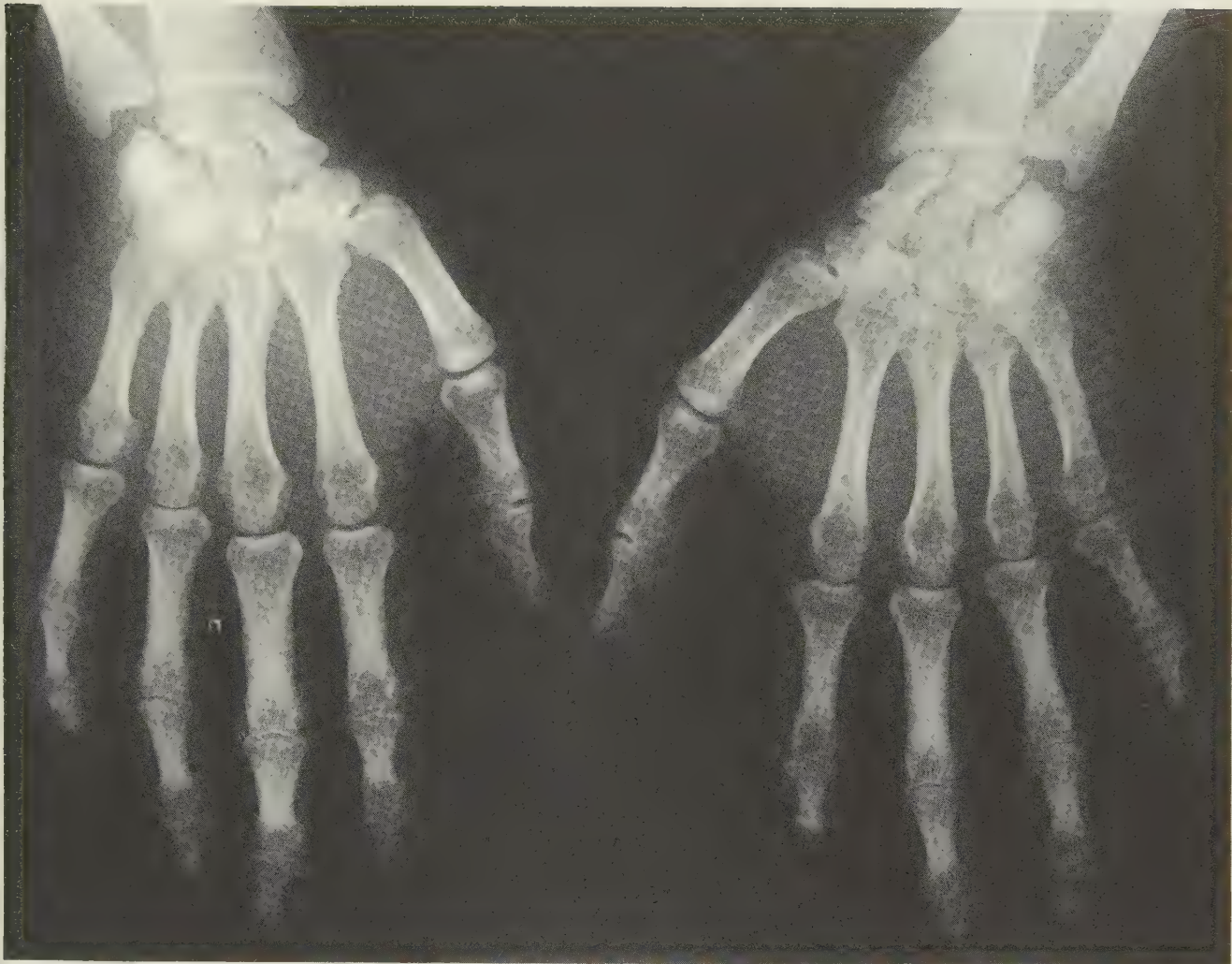


Photo n° 7

III / 3 : Radiographie des mains . Résorption osseuse des
phalanges distales .

- résorption osseuse partielle de la phalange distale du cinquième doigt dont la diaphyse est très effilée.
- il faut noter également une ostéoporose diffuse des os de la main.

= Les pieds (cf. photo N° 8)

- pied droit : disparition complète des phalanges distales des quatre derniers orteils,

- fonte osseuse considérable des deuxièmes phalanges, celle du cinquième doigt a disparu, les autres sont partiellement détruites et sont réduites en une sorte de "flamme".
- résorption osseuse plus discrète des premières phalanges dont la diaphyse apparaît effilée.

- pied gauche : lésions à peu près identiques avec ostéolyse complète des phalanges distales et résorption osseuse partielle des phalanges moyennes.

Enfin, en plus d'une déformation importante de l'avant-pied entraînée par ces mutilations, il existe sur tous les os du pied une ostéoporose diffuse.

Le reste du squelette est radiologiquement normal.

2) Hubert L... (IV/4)

Chez cet enfant, les lésions osseuses n'atteignent que les mains (photo N° 9). Elles sont caractérisées par une résorption osseuse de l'extrémité des phalanges distales du médius et de l'annulaire droit../

ainsi que de l'annulaire gauche. On retrouve également sur les clichés l'épaississement des doigts, et l'aspect effilé raccourci des parties molles distales.

3) Bernard L... (IV/5)

L'examen radiologique n'a révélé chez cet enfant aucune anomalie du squelette. Signalons d'autre part qu'une encéphalographie gazeuse pratiquée chez lui devant l'aggravation du syndrome neurologique s'est révélée également normale.

En conclusion, cette étude radiologique met en évidence, à un stade de début chez un enfant, et à un stade plus avancé chez le père, d'importantes altérations destructives du squelette des extrémités très comparables à l'ostéolyse de l'acropathie ulcéro mutilante familiale.

°°°

III - Etude Biologique

Nous donnons dans ce chapitre les résultats de la plupart des examens de laboratoire qui ont été pratiqués chez Hubert et Bernard, les deux enfants hospitalisés dans le service du Professeur Maurice Lamy. Quelques examens ont pu être également faits chez leurs parents.

Bien que cette enquête se soit finalement révélée négative, il nous a paru intéressant en vue de recherches ultérieures de communiquer un bilan biologique assez complet même s'il est normal, dans un syndrome acropathique familiale dont la pathogénie reste encore très mystérieuse.

Nous rappelons que le bilan vasculaire (en particulier étude oscillométrique, électro cardiogramme, fond d'oeil) a été normal chez les deux enfants.

Voici quels sont les résultats des autres examens :

./.



Photo n° 8

III / 3 : Radiographie des pieds. Ostéolyse complète des phalanges distales et résorption osseuse partielle des phalanges moyennes.

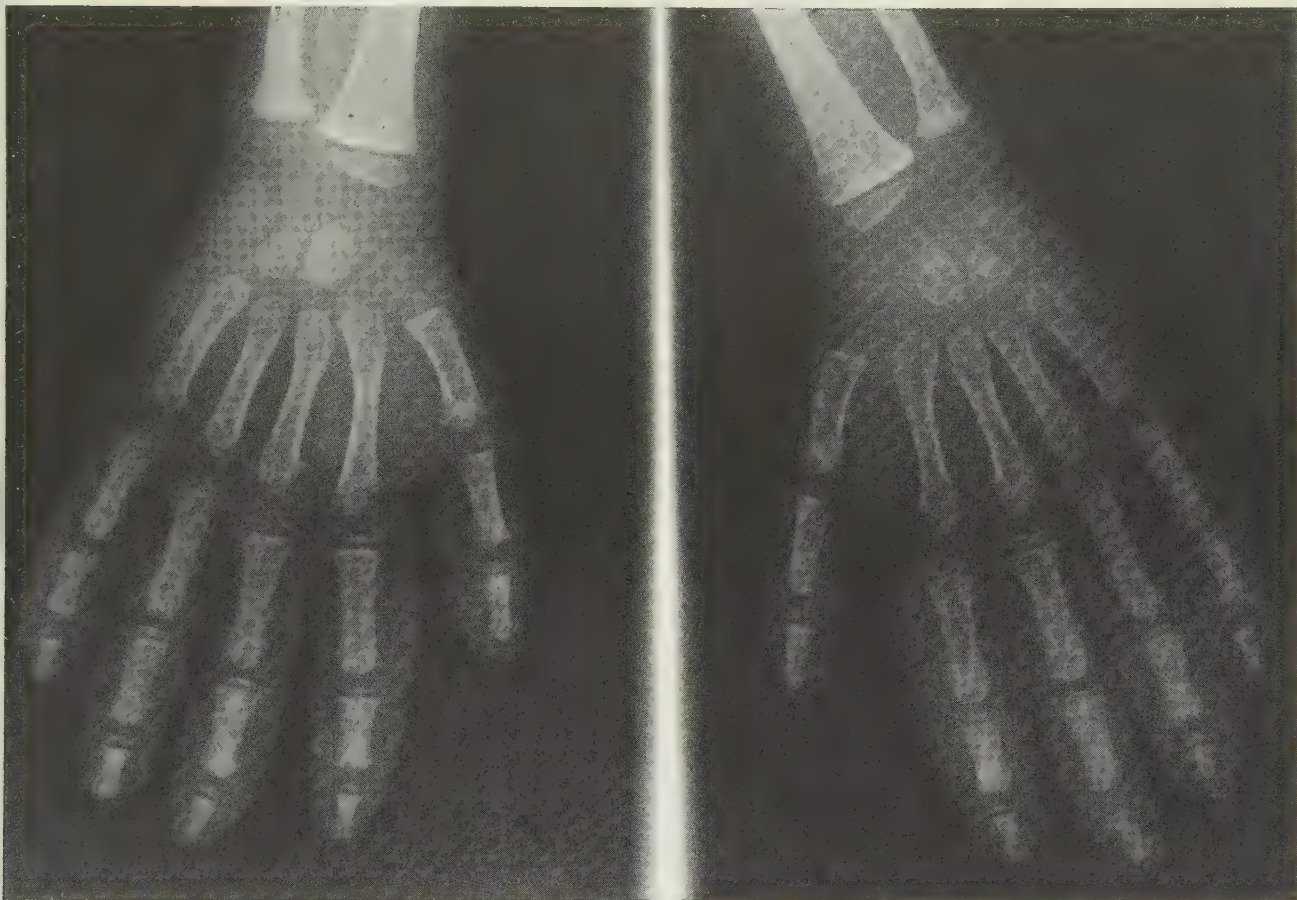


Photo n° 9

IV / 4 : Radiographie des mains. Ostéolyse de la phalange distale de l'annulaire gauche.

	<u>Hubert L..</u>	<u>Bernard L...</u>	<u>Anicet L.</u>
	IV/4	IV/5	III/3
1) <u>Examens serologiques</u>			
Réaction de B.W.	Négatif	Négatif	Négatif
" de Kahn	"	"	"
" de Meinicke	"	"	"
2) <u>Hemogramme</u>			
Globules rouges	4290000	4380000	4820000
Valeur globulaire	0,97	0,96	0,94
Globules blancs	9000	8800	3800
Poly - Neutro	45%	46%	67%
" Eosino	1%	1%	4%
Lympho	54%	53%	29%
Plaquettes	330000	320000	202000
3) <u>Vitesse de Sedimentation</u>			
1ère heure	37	63	
2ème "	72	95	
24ème "	120	128	
4) <u>Etude de la Coagulabilité</u>			
T.C.	10'	11'	
T.S.	5'	3'30"	
Rétraction du caillot	Normal	Normal	
- Complexe prothronbique			
méthode globale du Quick	100%	75%	
méthode différentielle d'Owren			
prothronbine	100%	100%	
proconvertine	92%	100%	
proaccélérine	100%	100%	

		<u>Hubert L..</u>	<u>Bernard L..</u>	<u>Anicet L..</u>
- Consommation de la prothrombine		88%	90%	
- Tolérance à l'héparine		Isocoagulabilité par rapport au témoin		
- Thrombo elastographie		Légère hyper coagulabilité		
5)	<u>Examen des urines</u>			
- sucre		0	0	0
- albumine		0	0	0
- culot utérinaire		Normal	Normal	
- débit minute des hématies		140	100	
- " " leucocytes		1600	4800	
- chromatographie des acides aminés urinaires		normal	Normal	
6)	<u>Bilan métabolique</u>			
- glycémie		0,88 g°/°°	0,90g°/°°	
- calcium		112 mg°/°°	109mg°/°°	
- phosphore		45 mg°/°°	45mg°/°°	
- phosphatases alcalines		1 unité B	6 unités B	
- lipides		10 g°/°°	8 g°/°°	
- cholestérol total		2g40 °/°°	1g93 °/°°	
- protides totaux		68 g°/°°	71 g °/°°	85 g°/°°
- serum albumine		35 g°/°°	38 g °/°°	50 g°/°°
- serum globuline		33 g°/°°	33 g °/°°	36 g°/°°
- rapport		1,1	1,2	1,4
7)	<u>Electrophorèse du sérum</u>			
- albumine		49,7 %	47,4 %	
- globulines	α 1	6,4 %	10,8 %	
"	α 2	10,6 %	19,9 %	
"	β 1	11,7 %	10,2 %	
"	β 2	3,5 %	3,2 %	
"	γ	18,1 %	8,5 %	

	<u>Hubert L..</u>	<u>Bernard L..</u>	<u>Anicet L..</u>
8) <u>Recherche de Cryoglobuline</u>	0	0	
9) <u>Etude immuno-hématologique</u>			
Tests globulaires			
- test de Coombs direct	Négatif	Négatif	
- agglutination en plasma albumine à 37°			
. des globules non trypsinisés	Négatif	Négatif	
. " " trypsinisés	"	"	
Tests seriques			
- agglutination en plasma albumine à 37°			
. des globules non trypsinisés	Négatif	Négatif	
. " " trypsinisés			
- agglutinines froides à + 4°			
. sur globules du malade	Négatives	Négatives	
. sur globules étrangers	"	"	
10) <u>Immuno-electrophorèses</u>			
(Dr. J.C. patte)	Pas de troubles protéiques importants		

Signalons que deux autres examens ont encore été pratiqués chez Bernard L...

- un examen du liquide céphalo-rachidien qui est normal.
- un electro-encéphalogramme qui est également normal

et chez Hubert L...

- une bionicroscopie des vaisseaux conjonctivaux qui ne montre pas de modifications pathologiques.

Ajoutons enfin que nous n'avons pratiqué ni artériographie ni biopsie pour la raison essentielle qu'il s'agissait d'enfants jeunes.

En conclusion de ce bilan biologique, on peut simplement retenir la tendance à l'hypercoagulabilité, la légère augmentation des α_2 et β_1 globulines, et l'accélération de la vitesse de sédimentation. A propos de cette dernière, il convient de noter que cette accélération a été retrouvée constamment à de nouveaux examens, les chiffres atteignant jusqu'à 80 à la première heure chez un enfant absolument apyrétique. Ces résultats sont assez surprenants, et nous les consignons comme tels sans pouvoir les expliquer de façon valable. Et dans l'ensemble, on peut dire que cette enquête biologique n'a apporté aucun élément positif pour la discussion étiologique.

° °

IV - Etude Génétique

Nous diviserons cette étude en deux chapitres :

- 1) Considérations générales
- 2) Etude de linkage.

./.

1) Considérations générales

L'étude de notre arbre généalogique (cf. arbre généalogique) nous montre une famille qui s'étend sur quatre générations et qui comprend trente deux sujets. Vingt cinq d'entre eux ont été examinés cliniquement et, pour dix huit d'entre eux, il a été fait une étude complète des groupes sanguins (cf. liste des membres de la famille et de leurs groupes sanguins). Sur ces trente deux sujets, neuf sont tarés. Nous n'avons aucun renseignement précis sur sept sujets de cette famille.

I/1 et I/3 sont décédés.

II/1, II/7, II/10, III/1 et III/12 n'ont pu être examinés pour des raisons matérielles.

Mais aux dires des autres membres de la famille, nous avons à peu près la certitude que ces sujets n'ont aucune tare comparable à celle que nous avons décrite.

L'étude des autres sujets permet de faire un certain nombre de constatations :

- a) En aucun cas, il n'y a eu de mariages consanguins.
- b) La maladie atteint les quatre générations. La transmission se fait trois fois par une femme tarée et une fois par un homme taré. Dans tous les cas, un seul des parents du sujet taré est aussi taré. Enfin, une femme tarée (I/2) mariée deux fois eut des enfants tarés avec les deux partenaires sains. Tous ces faits nous paraissent très démonstratifs d'une hérédité "dominante", la tare se manifestant chez des sujets hétérozygotes pour un gène mutant.

./.

c) Il n'y a pas dans notre observation de prépondérance de sexe. Dans cette famille de trente deux sujets, dix-sept appartiennent au sexe masculin et quinze au sexe féminin. Neuf sont tarés, dont cinq du sexe féminin et quatre du sexe masculin.

d) Enfin l'étude des variations symptomatologiques suivant les différents sujets tarés (cf. tableau) nous permet de faire les constatations suivantes :

- . sur les cinq femmes atteintes, on ne trouve qu'une fois un mal perforant plantaire (II/2) et une fois également un syndrome sensitif, d'ailleurs discret : chez la même malade.
- . les quatre autres n'ont que des manifestations trophiques sans syndromes neurologiques.
- . en revanche, sur les quatre hommes atteints, on trouve une fois un mal perforant plantaire bilatéral (III/3) et deux fois (III/3 et IV/5) un syndrome neurologique avec altération de la sensibilité superficielle et signes pyramidaux.
- . bien qu'il soit difficile de conclure, il semble donc que ce syndrome soit plus typique chez les hommes, les femmes étant atteintes de manifestations plus discrètes.

./.

Cas	Troubles vasomoteurs et ulcérations des extrémités, du nez et des oreilles.	Mal perforant plantaire	Ostéolyse	Anesthésie			Syndrome pyramidal
				Tact	T°	Douleur	
I/2	+	-		-	-	-	-
II/2	+	+		+	-	+	-
II/4	+	-		-	-	-	-
II/11	+	-		-	-	-	-
III/3	+	+	+	+	+	+	+
III/5	+	-		-	-	-	-
III/11	+	-		-	-	-	-
IV/4	+	-	+	-	-	-	-
IV/5	+	-	-	+	-	-	+

On peut encore apporter deux arguments à cette présomption.

- Deux sujets parmi les sujets masculins tarés sont des enfants chez lesquels ce syndrome a toutes les chances d'évoluer dans le sens d'une aggravation (cette éventualité a d'ailleurs été déjà constatée chez IV/5).

- Dans la descendance issue du premier mariage de I/2 se trouvent 6 sujets tarés dont 4 du sexe masculin, avec chez deux d'entre eux une forme majeure du syndrome. Dans la descendance issue du second mariage seuls deux sujets du sexe féminin sont tarés. Or ces deux sujets sont incontestablement atteints d'une forme mineure du syndrome.

Nous verrons dans la deuxième partie de notre thèse si ces constatations d'ordre génétique permettent de tirer des conclusions pathogéniques intéressantes.

2) Etude de linkage

Les études de linkage ont un grand intérêt pour apprécier la position respective des gènes entre eux et leur position par rapport à des gènes marqueurs. Rappelons tout d'abord que le linkage se définit par le fait que deux loci sont portés par le même chromosome. Ainsi, le linkage concerne les emplacements chromosomiques et non les gènes eux-mêmes. Il est au demeurant aisé de démontrer que le linkage n'entraîne aucune association entre caractères dans la population générale. Dire par exemple que le gène de l'elliptocytose est lié au gène Rh ne signifie en aucune façon que tel groupe Rh est plus fréquent chez les sujets ayant une elliptocytose. Association entre caractères et linkage doit être soigneusement distinguée.

l'étude du linkage doit se faire par rapport à des loci marqueurs. Pour qu'un locus constitue un marqueur on doit y reconnaître plusieurs gènes allèles dont la fréquence respective ne doit pas être trop inégale. Il faut encore que le caractère déterminé par ce gène ne soit pas influencé ou modifié par d'autres gènes ou par le milieu extérieur. Les marqueurs les plus utilisés sont pour ces raisons les différents groupes sanguins érythrocytaires et plasmatiques. Leur valeur n'est pourtant pas égale; ainsi il est exceptionnel que l'on puisse tirer quelque information utile de l'étude des groupes Kell ($K = 0,05$, $k \approx 0,95$) ou Lutheran ($Lu^a = 0,04$, $Lu^b = 0,96$), dont la fréquence indiquée ici est extrêmement faible.

Différentes méthodes statistiques ont été proposées pour la détection et la mesure du linkage. Les plus utilisées sont dérivées de la méthode du maximum de vraisemblance et sont fondées sur le calcul de la probabilité de survenue d'une famille observée dans l'hypothèse où le gène testé et le gène marqueur ne sont pas liés (pourcentage de recombinaison $x = 1/2$) et dans l'hypothèse du linkage ($x \neq 1/2$) pour des valeurs différentes, du pourcentage de recombinaison ($x = 0,1, 0,2 = L$).

Il convient en suite de tester la signification des différences observées sous la forme :

$$\frac{P(x = L)}{P(x = 1/2)}$$

Ces méthodes sont extrêmement laborieuses. Le seuil de signification choisi doit être très élevé ($p = 0,001$). Aussi s'explique-t-on, si l'on considère de plus le petit nombre de gènes marqueurs utilisables, que le linkage n'ait pu être établi que tout à fait exceptionnellement.

Il nous a paru intéressant dans notre observation, de recueillir les données nécessaires à une étude du linkage par une recherche systématique des groupes érythrocytaires et plasmatiques, chez les membres sains ou malades de la famille étudiée. Nous avons consigné dans un tableau les différents groupes sanguins de dix-huit sujets parmi lesquels se trouvent les neuf sujets tarés (cf. tableau - " correspond aux sujets tarés). L'analyse de ces résultats n'a pu encore être menée à bien. On peut toutefois exclure un linkage avec le système ABO. En revanche, il n'est pas impossible qu'il y ait un linkage avec le groupe MN. Mais cette impression qui se dégage à l'examen de l'arbre généalogique doit être testée statistiquement.

En tout état de cause, un résultat fondé sur une seule famille ne saurait avoir qu'une valeur limitée. Mais il était important d'attirer l'attention sur l'intérêt de la méthode et de recueillir des documents qui puissent éventuellement être utilisés dans l'avenir par d'autres chercheurs.

I/2	Suzane L.. soixante douze ans "	"	A1 MN P++ C ^W - CcDee K-
			Fya Jka++ Le ^a - Le ^b Hp ^{2.2}
II/2	Victoria S.. cinquante doux ans.	"	O M P++ C ^W - CcDee K-
			Fya Jka++ Le ^a - Le ^b ++ Hp 2.1
II/3	Georges (1) S.. soixante ans		O MN P+ C ^W - CcDee K-
			Fya++ Jka+ Le ^a - Le ^b Hp 2.2
II/4	Paulette L.. quarante neuf ans.	"	O M P++ C ^W - CcDee K-
			Fya Jka++ Le ^a - Le ^b Hp 2.1
II/5	Victoria L.. quarante sept ans		B MN P++ C ^W - CcDee K-
			Fya++ Jka++ Le ^a + Le ^b - Hp ^{2.2}
II/8	Antoinette S.. quarante ans		O MN P++ C ^W - CcDee K-
			Fya+ Jka++ Le ^a - Le ^b ++ Hp ^{2.1}
II/11	Charlotte L.. trente six ans "	"	A1 MN P+ C ^W - CcDee K-
			Fya+ Jka++ Le ^a - Le ^b ++ Hp ^{2.2}
II/12	Lucien L.. quarante ans		A2B MN P++ C ^W - CcDee K-
			Fya+ Jka+ Le ^a - Le ^b ++ Hp ^{2.2}
III/2	Marguerite L.. trente ans		A2 MN P++ C ^W - CcDee K-
			Fya++ Jka+ Le ^a - Le ^b ++ Hp ^{2.1}

III/3	Anicet L... trente-trois ans	"	O MN P- C ^W - CcDee K- Fya+
			Jka+ Le ^a - Le ^b + Hp ^{2.2}
III/4	Georges (2) S.. vingt sept ans.		O MN P++ C ^W - CcDee K- Fya++
			Jka++ Le ^a - Le ^b ++ Hp ^{2.2}
III/5	Jean-Marie S.. vingt et un ans.	"	O MN P++ C ^W - CcDee K- Fya+
			Jka++ Le ^a - Le ^b ++ Hp ^{2.1}
III/11	Eliane L.. dix-neuf ans	"	A1B M P+ C ^W - CcDee K- Fya+
			Jka++ Le ^a - Le ^b ++ Hp ^{2.2}
IV/1	Josette L.. treize ans		A2B MN P++ C ^W - CcDee K- Fya+
			Jka++ Le ^a Hp ^{2.2}
IV/2	Nicole L.. onze ans		A2 MN P++ C ^W - CcDee K- Fya-
			Jka- Le ^a + Le ^b -
IV/3	Bruno L.. huit ans		A2 MN P- C ^W - CcDee K- Fya+
			Jka+ Le ^b - Hp ^{2.1}
IV/4	Hubert L.. six ans	"	A2 M P- C ^W - CcDee K- Fya-
			Jka Le ^a - Le ^b - Hp ^{2.1}
IV/5	Bernard L... cinq ans	"	A MN P- CcDee K-

Nous avons ainsi présenté une observation de syndrome acropathique familial dont les caractères essentiels sont :

- des troubles trophiques des extrémités, faits de manifestations vasomotrices et d'ulcérations, avec dans quelques cas un mal perforant plantaire et une ostéolyse.
- un syndrome neurologique où s'associent une altération de la sensibilité superficielle et des signes pyramidaux.
- une hérédité de type "dominant". Ce syndrome étant dû à l'action d'un gène se manifestant à l'état hétérozygote.

Cette affection ne semble pas mettre en danger la vie des malades, mais le pronostic fonctionnel est certainement sombre pour les trois sujets les plus atteints. Monsieur Anicet L... III/3 qui est âgé de 33 ans, a de telles difficultés à marcher qu'il lui est à peu près impossible de continuer à exercer son métier de jardinier. C'est déjà, en fait, un infirme. Ses deux enfants (IV/4 et 5) ont de tels troubles trophiques qu'ils sont déjà très gênés dans leurs activités. Chez l'un deux, l'aggravation progressive d'un syndrome pyramidal fait craindre une évolution comparable à celle du père.

En dehors des vaso-dilatateurs qui entraînent parfois une amélioration transitoire, et des antibiotiques qui préviennent ou traitent les infections secondaires, nous ne possédons pas de moyens thérapeutiques efficaces. Les sympathectomies caténares lombaires ont donné plusieurs fois de bons résultats, mais elles ont été presque uniquement pratiquées dans des formes sporadiques. Nous n'avons pas envisagé d'interventions de ce type chez nos malades d'autant qu'ils sont atteints d'un syndrome pyramidal.

CHAPITRE II

Discussion diagnostique et nosologique

Dans quel cadre nosologique convient-il de ranger ce syndrome ? C'est la question à laquelle nous allons essayer de répondre dans ce chapitre. Nous conduirons cette discussion en évoquant successivement les affections qui nous paraissent susceptibles d'être rapprochées du syndrome que nous avons décrit.

L'examen clinique et l'oscillométrie nous permettant d'écarter une étiologie strictement vasculaire, nous envisagerons les acrosyndrômes vaso-moteurs et les affections neurologiques.

1) Les acrosyndrômes vaso-moteurs

Malgré des manifestations cliniques assez comparables, il nous semble impossible de ranger le syndrome acropathique familial que nous avons décrit dans ce cadre nosologique.

a) L'acrocyanose s'observe surtout chez les filles à l'âge de la puberté. Et si l'on met à part l'incidence relativement fréquente des engelures, des infections cutanées récidivantes, des panaris, la seule complication qui mérite d'être mentionnée est la survenue exceptionnelle de décollements bulleux épidermiques.

b) Au cours de certaines formes graves de maladie de Raynaud, on peut voir apparaître des troubles trophiques : phlyctènes aux extrémités, laissant une cicatrice rétractile, ou plaques de nécrose faisant place à des ulcérations douloureuses. Des escares peuvent même entraîner des amputations plus ou moins importantes. Ces mutilations étant toujours symétriques. De toute façon, la maladie de Raynaud s'observe électivement chez la femme jeune de vingt à trente ans, et la séméiologie est faite essentiellement de deux

.../...

types d'accidents paroxystiques souvent déclanchés par le froid : la crise de syncope locale, la crise d'asphyxie locale. On sait qu'à cette maladie de Raynaud qui échappe à toute étiologie précise, on oppose un peu arbitrairement les syndrômes de Raynaud qui seraient une expression vasomotrice périphérique et unilatérale d'une gêne anatomique à la circulation du membre.

Ces syndrômes de Raynaud reconnaissent des causes très diverses.

- Affections artérielles : athérosclérose des troncs artériels, artérites.
- Malformations scapulo-cervicales : compression artérielle par un cal, côtes cervicales, malpositions musculaires.
- Affections sanguines caractérisées par la modification du sang sous l'influence du froid, cryoglobulinémies entre autres. Nous n'avons, on l'a vu, retrouvé aucune de ces causes dans notre observation. Il est également intéressant de noter que des syndrômes de Raynaud sont fréquents au cours des affections neurologiques. Ils peuvent se rencontrer dans les maladies les plus différentes du point de vue étiologique et surtout dans les localisations les plus diverses depuis les lésions cérébrales, médullaires, jusqu'à celles des nerfs périphériques. Ces troubles circulatoires sont, suivant les cas, rapportés à différentes causes.
- Immobilisation d'un membre paralysé
- Lésion sympathique satellite de la lésion primitive.
- Dénervation sensitive des vaisseaux. (La voie sensitive vasculaire, suivant probablement le sort commun du reste des voies sensitives, se trouve forcément atteinte dans certains syndrômes sensitifs).

De toute façon, en ce qui concerne l'affection décrite dans notre observation, le diagnostic strict d'acrosyndrôme vasomoteur est tout à fait insuffisant tant la topographie, la nature

même, et le mode évolutif des lésions sont différents. L'hérédité enfin, pourrait être un élément différentiel de plus, encore qu'à ce sujet, il convienne de signaler certaines observations citant des cas d'acrocyanoses, d'engelures retrouvées chez plusieurs membres d'une même famille. Dans l'observation de Martinet, par exemple, (1912) le grand-père, la mère, l'oncle et les deux tantes du malade étaient atteints. Harris en 1947 décrit une famille s'étendant sur quatre générations dans laquelle neuf sujets sont atteints d'engelures et d'acrocyanose des mains et des pieds apparaissant l'hiver. L'étude statistique faite ensuite sur le personnel de la RAF paraît plus discutable. Parmi ce personnel (les sujets des deux sexes ayant entre dix-huit et vingt-quatre ans) environ 3% des individus ont des manifestations du type engelures, acrocyanose. Dans tous les cas, sauf quatre, l'enquête familiale est positive, et de ce fait, l'auteur conclue à la possibilité d'un facteur génétique dans l'apparition de ces manifestations. Dans la famille décrite par Ortiz de Zarate, trois sujets sont atteints d'acrocyanose et d'engelures des mains et des pieds. Mais ces symptômes ne sont pas isolés. Ils font partie d'un riche tableau clinique qui a permis de poser le diagnostic d'acropathie ulcéro mutilante familiale qui touche d'ailleurs huit autres membres de cette famille.

Il n'en reste pas moins que les cas d'acrosyndrômes vaso-moteurs purs familiaux sont exceptionnels.

2) Les affections neurologiques

a) Nous avons éliminé d'emblée la maladie de Morvan parcequ'elle rassemble sous son nom différentes affections (syringomyélie et lèpre nerveuse entre autres) et que de ce fait son autonomie semble actuellement très discutable.

b) Nous avons écarté également l'acrodynie. Seul, l'aspect des mains des deux enfants de notre observation aurait pu faire soulever un instant

ce diagnostic. En fait, même cet aspect est différent. On ne retrouve dans nos cas aucune évolution vers la desquamation et l'apparition de vésicules qui s'ouvrent en laissant une collerette épidermique. De plus, les manifestations douloureuses, les troubles du comportement psychique, l'existence d'un syndrome vasculaire, le mode évolutif particulier font de l'acrodynie une maladie très différente.

c) la lèpre nerveuse nous retiendra peu. Certes elle peut se manifester par des troubles trophiques (maux perforants des mains et des pieds, altérations unguéales, nécrose osseuse), des troubles de la sensibilité (hyperesthésie ou anesthésie) et des paralysies et atrophies musculaires. Mais il s'agit de lésions névritiques dont la topographie est tronculaire et non radiculaire. Les troubles sensitifs sont rarement dissociés, il n'y a jamais de signes pyramidaux. Enfin, la palpation met généralement en évidence une hypertrophie irrégulière des troncs nerveux tandis que la biopsie des lésions cutanées, voire nerveuses, et la recherche du bacille de Hansen dans les sécrétions nasales achèvent d'établir le diagnostic de cette maladie non héréditaire.

d) Le tabès

Les troubles sensitifs y sont avant tout subjectifs, et les troubles sensitifs objectifs portent surtout sur la sensibilité profonde. Parmi les troubles trophiques, les maux perforants ne sont pas rares, mais les plus caractéristiques de ces troubles trophiques restent les arthropathies. Les lésions siègent généralement sur les grosses articulations et à l'ostéolyse, et à l'ostéoporose s'associent des réactions de condensation et de prolifération ostéophytique. Ces critères sémiologiques associés au critère étiologique particulier distinguent nettement le tabès du syndrome acropathique que nous avons observé.

.../...

e) La syringomyélie

La forme typique cervico-dorsale de la syringomyélie est bien différente du syndrome décrit dans notre observation. Les troubles trophiques sont assez comparables à ceux que l'on observe dans le tabès mais ils siègent avec prédilection aux membres supérieurs. D'autre part l'atrophie musculaire est constante et la dissociation thermo-algésique de la sensibilité individualise cette affection. Mais, comme nous l'avons vu dans l'introduction de notre thèse, la plupart des troubles trophiques familiaux des extrémités et en particulier les maux perforants plantaires, furent pendant près de cinquante ans publiés sous le nom de syringomyélie lombo-sacrée familiale. Or, aucune autopsie, hormis celle de Barraquer-Férré, n'ayant jamais apporté la preuve d'une cavitation syringomyélique isolée de la région lombo-sacrée, Thévenard pensa que ces troubles trophiques relevaient d'une affection différente qu'il isola sous le nom d'acropathie ulcéro mutilante familiale.

C'est ainsi que nous devons aborder maintenant tout un groupe d'affections ayant pour caractère commun l'existence d'un syndrome acropathique plus ou moins comparable à celui de notre observation.

a . Acropathie ulcéro mutilante familiale

Thévenard identifia donc une première fois cette maladie en 1942 dans son Mémoire, puis il en reprit la description en 1953 et en 1958. C'est en nous référant à cet auteur que nous pouvons résumer les caractères les plus typiques de la maladie.

~ un syndrome trophique :

: ulcérations des membres inférieurs atteignant essentiellement les orteils. La lésion initiale étant constituée par une phlyctène qui se rompt pour prendre l'aspect classique du mal perforant plantaire. L'évolution se fait par poussées nécrosantes successives aboutissant plus ou moins tôt à des mutilations. Généralement ces lésions ne sont pas douloureuses.

.../...

51.
: Les lésions osseuses accompagnent les lésions cutanées, aboutissant à l'expulsion à travers une ulcération de fragments osseux. Il en résulte des déformations, des mutilations qui s'étendent à tout l'avant pied. Radiologiquement, la lésion essentielle est une ostéolyse d'abord limitée et particulièrement intense sur les dernières phalanges qui progressivement vont s'effacer et disparaître. Au niveau des diaphyses métatarsiennes l'aspect est souvent plus varié : angulation, incurvation, fracture spontanée, fuseau de périostite engainante avec ou sans ostéophyte de voisinage. A ces troubles trophiques peuvent s'associer des troubles vaso-moteurs. Enfin, l'atteinte des membres supérieurs est plus rare et moins sévère.

- un syndrome sensitif : caractérisé essentiellement par des troubles de la sensibilité objective superficielle dont les modalités qualitatives peuvent être classées en 3 types :

1. Troubles sensitifs tactiles et thermo-analgésiques sur toute l'étendue du territoire atteint.
2. Dissociation syringomyélique sur le même territoire
3. Atteinte globale de l'extrémité distale prolongée vers la racine du membre par une dissociation syringomyélique.

Dans leur topographie les troubles sont bilatéraux, grossièrement symétriques, leur limite supérieure est circulaire, leur territoire dessinant la forme d'un soulier, d'une chaussette, d'un bas, d'un gant.

L'atteinte de la sensibilité profonde est très inconstante. Par contre, il est fréquent de noter une aréflexie tendineuse distale.

La maladie est héréditaire, la transmission se faisant probablement suivant le mode mendélien dominant. Elle débute chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte jeune par l'apparition des troubles trophiques

L'évolution se fait ensuite par des poussées évolutives espacées par des périodes de rémission, et il n'est pas rare d'assister à une stabilisation durable. L'anatomie pathologique a été peu étudiée dans cette maladie, mais d'après les observations princeps que nous avons citées dans notre introduction, les lésions essentielles sont constituées par des altérations dégénératives des ganglions rachidiens (déficit numérique considérable des cellules, importante prolifération conjonctive péri et intraganglionnaire), des racines postérieures (lésions dégénératives importantes avec raréfaction des fibres nerveuses, racines antérieures intactes) et enfin des nerfs périphériques.

Ajoutons que des formes sporadiques de cette affection ont été décrites (Y. Bureau). Atteignant presque toujours les sujets masculins entre quarante et cinquante ans, elles surviennent sur un terrain particulier fait d'une profonde déchéance organique (misère physiologique, alcoolisme). Des causes locales sont d'autre part très fréquemment retrouvées (micro-traumatismes, gelures). Sur les plans cliniques et anatomiques, ces formes sont tout à fait superposables aux formes familiales. Les sympathectomies pratiquées dans plusieurs cas ont souvent apporté d'heureux résultats.

b. L'amyotrophie de Charcot Marie

Elle réalise une atrophie musculaire progressive bien caractéristique par sa topographie distale. Au niveau des membres inférieurs, l'atrophie en règle symétrique, mais parfois à prédominance unilatérale, intéresse les muscles du pied, les interosseux et surtout les muscles de la jambe. Aux membres supérieurs, l'atrophie frappe à la main la plupart des muscles, l'éminence hypothénar étant atteinte la dernière. Des mouvements anormaux sous forme de secousses musculaires sont fréquents. L'abolition symétrique des réflexes ostéotendineux est

.../...

de règle. Il n'y a pas de signe de Babinski sauf en dehors de formes cliniques spéciales avec atteinte de la voie pyramidale. Cette association étant en général assez constante chez les membres d'une même famille. Les troubles de la sensibilité subjective sont fréquents, ceux de la sensibilité objective plus rares. Mais une hypoesthésie au tact, à la piqure, à la chaleur, est possible, dans le territoire de l'amyotrophie.

A côté des déformations des pieds dues à l'amyotrophie, des troubles vaso-moteurs et trophiques sont souvent retrouvés : extrémités froides, rosées, cyanotiques, ongles striés et cassants, ulcérations, parfois véritables maux perforants comparables à ceux de l'acropathie ulcéro mutilante. Il s'agit enfin d'une maladie familiale et héréditaire : soit hérédité dominante, soit hérédité liée au sexe comme dans certaines familles.

Le syndrome acropathique décrit dans notre observation a des caractères communs avec l'amyotrophie de Charcot Marie mais il s'en détache pourtant sur un point essentiel, l'absence d'amyotrophie.

c. L'acroostéolyse

Elle constitue une affection particulière caractérisée par la résorption progressive des os des extrémités des membres. L'évolution très progressive aboutit à des déformations importantes touchant surtout les mains et les pieds. Les doigts sont boudinés et raccourcis. On peut percevoir les extrémités osseuses restantes, et entre elles la perte de substance plus ou moins vaste. Le processus ostéolytique apparaît parfaitement sur les clichés radiologiques. On observe en effet, la disparition de segments osseux et la présence de reliquats. Un morceau d'os sur certains points a conservé son contour normal, tandis que la région qui correspond à l'os resorbé, s'effiloche et disparaît progressivement dans les parties molles. L'os restant ne présente jamais aucune condensation.

.../...

Deux notions enfin sont importantes à souligner :

- la présence exceptionnelle de signes neurologiques dans les acroostéolyses (deux observations seulement en font mention)
- la rareté du facteur familial héréditaire car, à part un petit nombre d'observations, la plupart des formes décrites sont des formes sporadiques.

d. La maladie de Friedreich

Elle semble bien différente des syndrômes précédemment décrits puisque d'une part le syndrôme cérébelleux y tient une place importante et que d'autre part, les troubles trophiques apparaissent surtout sous l'aspect de pieds bots et non de maux perforants plantaires.

La parenté de cette affection avec l'amyotrophie de Charcot Marie a pourtant fait l'objet de nombreux travaux. C'est ainsi que l'on a pu mettre en évidence l'alternance familiale des deux affections, des formes de maladie de Friedreich avec amyotrophie distale ainsi que des formes de maladie de Charcot Marie comportant cypho-scoliose, pieds creux et signes pyramidaux.

Parmi ce groupe des affections neurologiques avec syndrôme acropathique, c'est donc à l'acropathie ulcéro mutilante familiale que le syndrôme de notre observation ressemble le plus. Le caractère héréditaire, de type dominant, les maux perforants plantaires, l'ostéolyse radiologique, l'altération de la sensibilité superficielle objective, plaident nettement dans ce sens. Pourtant, au point de vue séméiologique, trois points sont essentiellement différents : le fait que certains individus atteints ont surtout des troubles vaso-moteurs avec des ulcérations assez minimes qui atteignent autant les doigts que les orteils, le fait que chez aucun sujet nous n'avons trouvé de dissociation thermo-algésique de la sensibilité, enfin la découverte chez deux de nos malades d'un syndrôme pyramidal.

Malgré ces différences d'ordre clinique, peut-on ranger tout de même ce syndrome acropathique dans le cadre de la maladie de Thévenard ? Une réponse affirmative ne peut être donnée que dans la mesure où les frontières de cette maladie sont encore assez imprécises. En effet, un certain nombre d'observations de syndrome acropathique ont été rangées sous le nom d'acropathie ulcéro mutilante dont elles ne sont pourtant que des formes très atypiques. Thévenard lui-même, dans les dernières descriptions qu'il fit de cette maladie montra que son cadre nosologique était certainement beaucoup plus large que celui qu'il avait donné dans son Mémoire de 1942. Le rapprochement avec notre observation ne peut donc se faire qu'en étudiant successivement ces différents syndromes acropathiques atypiques qui ne seraient en fait que des formes cliniques de la maladie de Thévenard.

1) Aspects atypiques des troubles trophiques

D'après ce qu'écrit Thévenard en 1953, l'atteinte des membres supérieurs possède les mêmes caractères généraux que celle des membres inférieurs et n'en diffère que par sa rareté beaucoup plus grande et son intensité moindre. En plus d'une observation personnelle, il signale les observations de Price, de Tocantins et Reinann, de L. Van Bogaert, de Devic et de Boudin. Dans la plupart de ces cas, les lésions trophiques se sont développées aux doigts sous la forme d'ulcérations atones peu ou non douloureuses et consécutives à des phlyctènes. Seules les observations de Price, Tocantins et Reimann font état de mutilations sévères. Mais, et c'est un point important, dans l'ensemble les lésions cutanées des membres supérieurs sont beaucoup moins graves que celles des membres inférieurs. Il en est de même pour l'atteinte squelettique. Enfin Thévenard écrit que l'atteinte des quatre extrémités est exceptionnellement simultanée, les lésions des mains apparaissant après celles des pieds. On retrouve également une extension des troubles trophiques aux membres supérieurs chez les sujets d'une famille australien-

.../...

ne étudiée par Muray-Jackson en 1949. Il en est de même dans une famille très soigneusement étudiée par Ortiz de Zarate en 1957, où trois sujets (IV/7-IV/8-IV/12) ont simultanément des troubles trophiques aux quatre membres. Il s'agit d'ailleurs là de lésions qui, d'après l'auteur, ont l'aspect d'acrocyanose et d'engelures. Cet aspect est tout à fait celui que nous avons décrit dans plusieurs cas de notre famille. Enfin, Aimes et Lafont en 1955, rapportent un cas non familial où existe une atteinte des quatre extrémités avec en particulier mutilations des cinq doigts.

Il convient de noter aussi la présence de quelques formes à symptomatologie incomplète : soit troubles trophiques cutanés sans atteinte squelettique, soit localisation cliniquement ostéo articulaire des troubles sans altérations tegumentaires. Dans cette dernière forme, l'analogie avec les acroostéolyses est frappante. Sans doute, ces dernières diffèrent dans leur aspect typique par l'absence du caractère familial et l'absence de syndrome neurologique. Mais dans certaines observations, la distinction est plus délicate. Dans l'observation de Hozay, l'acroostéolyse atteint le frère et la soeur. Aux lésions osseuses s'associent des manifestations trophiques cutanées. Dans celle de Sorrel-Dejerine, l'affection touche trois sujets à deux générations successives, et à l'acroostéolyse s'associent des pieds creux et des signes pyramidaux bilatéraux.

2) Aspects atypiques du syndrome neurologique

Le syndrome neurologique de l'acropathie ulcéro mutilante est, on l'a vu, caractérisé par des troubles de la sensibilité objective superficielle aux quels s'associe parfois une abolition des réflexes ostéo tendineux distaux. Un certain nombre d'observations décrivent pourtant une symptomatologie neurologique différente. Ces différences peuvent en particulier porter sur l'adjonction d'un symptôme inhabituel. La possibilité par exemple d'un déficit moteur n'est pas exclue, et

.../...

cette notion est importante car dans notre observation deux sujets ont une paralysie avec signe de Babinski. Barré, dans sa publication de 1945, décrit un syndrome déficitaire bilatéral chez un enfant, unilatéral chez sa soeur. Dans la deuxième observation d'Euzières, une enfant, d'ailleurs débile, a un signe de Babinski bilatéral. Gobbel et Runge, en 1917, avaient également retrouvé dans une observation un signe de Babinski. D'autres observations font état d'une paralysie qui s'accompagne même d'une amyotrophie faisant évoquer de ce fait une amyotrophie de Charcot Marie. Thévenard cite cette possibilité et l'isole sous la forme d'un aspect clinique atypique: la forme paréto-amyotrophique de l'acropathie ulcéro mutilante. A son cas personnel, il ajoute les cas de Riley, de Passouant, et pense qu'ils représentent des faits de transition et qu'ils s'orientent vers "l'amyotrophie de Charcot Marie, à laquelle on ne peut manquer de songer en voyant stepper ces malades et en observant leur piétinement sur place lorsqu'on les laisse quelques instants debout". Barraquer-Ferré et Barraquer-Bordas rapportent également en 1953 l'observation d'une famille dans laquelle trois sujets étaient atteints d'amyotrophie de Charcot Marie, mais ce qui est frappant c'est que l'un deux avait en plus une symptomatologie tout à fait évocatrice d'acropathie ulcéro mutilante. Une observation de L. Van Bogaert est encore plus curieuse puisque chez un même sujet, se sont juxtaposées successivement une héréd-ataxie de Friedreich, une amyotrophie de Charcot Marie et enfin, une acropathie ulcéro mutilante typique. Dans la famille étudiée par Ortiz de Zarate, on retrouve chez un sujet une amyotrophie de type distale aux membres supérieurs et chez un autre, une amyotrophie progressive des mains, des avant-bras et des mollets. Ces faits cadrent bien avec l'idée primordiale de Denny-Brown, au sujet de la nature fondamentale radiculaire des deux processus. La séméiologie distincte ne dépendant peut-être que de la préférence de ce processus pour les racines antérieures ou pour les postérieures, on est en droit, pour cet auteur, de rapprocher les deux affections en un groupe commun de dégénération radiculaire héréd-familiale. Les divergences de la séméiologie neuro-

.../...

logique ne s'arrêtent pas là. La description de douleurs fulgurantes pseudo-tabétiques est donnée à propos des malades de Hicks, de Boudin-Djindjan et de Péron. Ces derniers signalent également une altération importante de la sensibilité profonde. Les observations de Tocantins et Reimann, de Nagib Taleb mentionnent des formes purement sensitives, ce qui laisse à penser que dans certains cas, l'acropathie ulcéro mutilante peut-être mono-symptomatique.

La symptomatologie peut parfois être d'une telle complexité qu'il devient difficile de faire un diagnostic nosologique précis. C'est le cas, par exemple, d'une observation de Ionesco en 1958, où la distinction entre syringomyélie et acropathie ulcéro mutilante est impossible à faire, ce qui amène l'auteur à écrire : "On peut soutenir théoriquement la possibilité de coexistence de lésions médullaires cavitaires ou néo-formatives péri-épendymaires associées à des lésions dégénératives des ganglions et des racines". Cette observation repose donc, une fois de plus, le problème de la nosologie exacte de l'acropathie ulcéro mutilante et montre que l'observation de Barraquer-Ferré (vérification nécropsique d'une cavitation dans la moelle lombo-sacrée) ne restera peut-être pas unique.

Le syndrome neurologique de l'acropathie ulcéro mutilante peut encore se compliquer par l'adjonction d'une atteinte des paires crâniennes (en particulier VIIIème paire), d'une débilité intellectuelle, enfin de troubles cochléaires et vestibulaires. Ces derniers troubles sont retrouvés chez certains malades de la famille étudiée par Hicks, chez d'autres étudiés par L. Van Bogaert et par Denny-Brown. L'une des dernières publications de Thévenard (1959) concerne justement une forme d'acropathie ulcéro mutilante avec troubles cochléo-vestibulaires ainsi que pupillaires. C'est d'ailleurs l'occasion, pour l'auteur, de souligner une fois de plus les liens de voisinage unissant l'acropathie ulcéro mutilante au groupe Charcot-Marie-névrite hypertrophique.

.../...

Ajoutons qu'un certain nombre d'observations mentionnent l'association de signes endocrino végétatifs du type diencéphalo hypophysaire, de troubles viscéraux surtout digestifs, enfin de signes dystrophiques les plus divers. Nous n'insisterons pas sur ces symptômes qui ne figurent pas dans l'observation que nous avons étudiée.

Les aspects cliniques de cette maladie sont donc multiples, et si le syndrome acropathique étudié dans cette thèse ne correspond pas à une forme typique d'acropathie ulcéro mutilante familiale, on est autorisé à penser qu'il en est très voisin. C'est d'ailleurs la connaissance de syndromes trophiques acraux familiaux identiques qui permettra d'élargir encore le cadre nosologique de l'acropathie ulcéro mutilante familiale, d'autant que dans beaucoup de familles étudiées, il existe comme dans la nôtre, des variations sémiologiques nettes suivant les sujets atteints. Selon la gravité, on peut parler de formes majeures et de formes mineures ou frustes. Ces formes frustes apparaissant essentiellement sous l'aspect de troubles vaso-moteurs. Citons à ce propos, ce qu'écrit L. Van Bogaert en 1953: "Il est important dans les travaux futurs d'avoir l'attention attirée, dans ces familles, non seulement sur les ostéolyses acrales, mais sur les phénomènes cliniques typiques ou voisins de la maladie de Raynaud, sur les acrocyanoses, sur les états succulents et éléphantiasiques des extrémités car il n'est pas exclu et certaines observations rappelées plus haut y font penser, que ces états ne soient que des manifestations hétérophènes de celui auquel nous nous intéressons ici".

Nous avons donc vu dans ce chapitre qu'il existait tout un groupe de syndromes acropathiques familiaux offrant entre eux des ressemblances cliniques troublantes. Aussi bien sur le plan clinique qu'anatomique, ces ressemblances font parler de formes de transition et suggèrent même une parenté entre ces diverses maladies. C'est ce qui crée les difficultés nosologiques car il est souvent délicat de rattacher à tel ou tel groupe un aspect clinique particulier.

.../...

Le problème est tout autre si l'on considère ces affections sur le plan génétique. En effet, l'étude génétique permettra peut-être d'apporter quelque clarté dans ce chapitre en montrant que des formes cliniques apparemment voisines sont en fait dues à des gènes différents.

C'est ainsi que l'étude familiale suggère qu'il s'agit d'un groupe très hétérogène et ceci pour les raisons suivantes :

a) Il existe une très grande variabilité dans la symptomatologie d'une famille à l'autre.

b) En revanche, si au sein d'une même famille on peut observer des formes bénignes et des formes sévères, comme dans notre observation, c'est-en règle générale, le même type d'altérations neurologiques qui est retrouvé chez les membres d'une même lignée. Cette opposition entre la corrélation intra familiale et la variabilité inter familiale est tout à fait en faveur de l'hétérogenité génétique.

c) Par hétérogenité génétique nous entendons que chaque syndrome acropathique observé dans une famille est déterminé par un gène particulier et qu'il existe plusieurs gènes pouvant déterminer un syndrome acropathique. Les relations chromosomiques entre ces différents gènes ne peuvent être actuellement précisées. Il peut s'agir de mutations alléliques, c'est-à-dire de mutations survenues au même emplacement chromosomique (Locus). Il peut s'agir au contraire de mutations survenues sur des loci différents. Il n'est pas impossible de choisir entre ces hypothèses, pour cela, il convient d'étudier le linkage entre les gènes responsables d'une part et des gènes marqueurs d'autre part. Si, par exemple, les gènes A et B responsables de syndrome acropathique se trouvaient également liés à un gène marqueur M, on pourrait en déduire qu'il s'agit de mutations alléliques et inversement. Mais nous avons vu à propos de notre observation comment on pouvait considérer cette étude de linkage.

.../...

La démonstration de ces faits est délicate et constitue un travail de longue haleine, mais selon nous, elle mérite d'être entreprise et c'est pourquoi nous avons tenu à étudier systématiquement chez tous les membres de notre famille les groupes sanguins susceptibles de nous apporter une information. L'accumulation de tels documents pourra peut-être permettre la réalisation de travaux ultérieurs.

CHAPITRE III

Discussion pathogénique

La pathogénie de ces syndrônes acropathiques est encore très mal connue et nous ne pouvons, dans ce chapitre, que mentionner brièvement les hypothèses énoncées et les perspectives de recherches.

L. Van Bogaert qui a particulièrement étudié la pathogénie de ces acropathies ulcéro mutilantes est arrivé à cette conclusion que l'affection reposait avant tout sur un processus névritique primitif à localisation périphérique, tronculaire, et même ganglio-radulaire, sans signes d'inflammation autonome mais retentissant d'une façon importante sur les vaisseaux de petit calibre. Ce serait par sa composante vasculaire que l'affection déterminerait en partie son caractère si éminemment trophique. L'altération névritique qui intéresse vraisemblablement la totalité du réseau périphérique (cérébro-spinal et végétatif) pourrait être mise en marche par un mécanisme "génique", mais des facteurs extra-neuraux, constitutionnels ou acquis, influenceraient probablement son déroulement.

Le lien qui unit l'atteinte nerveuse aux lésions ostéo-dystrophiques échappe encore aux investigations actuelles et suscite toujours de nombreuses controverses. Pour Speranski, le réticulum terminal du système nerveux a les rapports les plus étroits avec l'organe effecteur et son action trophique s'exerce directement. L. Van Bogaert, au contraire, souligne dans sa conclusion, le rôle de la composante vasculaire comme échelon pathogénique. La plupart des auteurs ont une opinion identique. Junghenn, Krüche et Wadulla avaient déjà insisté en 1949 sur l'importance des altérations des nerfs périphériques et des vaisseaux qui les accompagnaient. Ils mettaient au compte des graves altérations des vasa nervorum une grande partie des altérations névritiques. Les lésions vasculaires allaient d'ailleurs dans leurs cas jusqu'à l'obli-

.../...

tération avec repérnéabilisation. Pour Ricker, c'est par l'intermédiaire du réseau circulatoire terminal que le système nerveux est à l'origine des troubles trophiques. Döring soutient la même théorie.

D'autres faits viennent encore apporter des arguments en faveur du rôle possible des lésions vasculaires dans ces affections. C'est ainsi qu'en 1953, André rapporte l'observation d'un homme de quarante ans qui, ayant eu les pieds gelés durant l'hiver 1940-1941, présenta durant plus de cinq ans un syndrome vasculaire des membres inférieurs fait d'un gonflement douloureux épisodique des pieds avec cyanose. Lorsque ces symptômes disparurent, survinrent des ulcérations plantaires récidivantes du côté gauche évoluant spontanément vers la suppuration. L'étude de la thermométrie cutanée montrait des troubles vaso-moteurs localisés sur le système artériolaire ou précapillaire (en effet, les réactions oscillométriques étaient presque insignifiantes tandis que les différences thermiques étaient très nettement accusées). Ces troubles trophiques guérirent après une splanchnicectomie et l'enlèvement des deux premiers ganglions sympathiques lombaires gauches. L'étude anatomo pathologique des tronçons sympathiques enlevés montrait une certaine prolifération schwannique au niveau des ganglions, une augmentation du nombre et du calibre de leurs vémules, et en de rares endroits, de petites altérations de leurs éléments nobles, donc des lésions légères mais indiscutables. Nous avons déjà vu que les tentatives de sympathectomies lombaires faites dans des formes sporadiques entraînèrent généralement une amélioration intéressante.

A ce propos, ajoutons que dans un certain nombre de ces formes sporadiques publiées par Y. Bureau fut pratiquée une artériographie qui montra parfois des images de communication artério-veineuses, un remplissage trop précoce des veines, phénomènes physio-pathologiques qui seraient d'ailleurs pour l'auteur vraisemblablement secondaires.

.../...

Il est donc intéressant de préciser la place de la composante vasculaire dans le déterminisme de ces affections, d'autant que dans un certain nombre d'observations, on retrouve comme dans la nôtre une symptomatologie évoquant un syndrome de Raynaud. La notion de cet échelon pathogénique intermédiaire ouvre certainement des possibilités de recherche sur la génèse et la thérapeutique de ces acropathies.

Certains auteurs se sont attachés à préciser le rôle d'une atteinte endocrinienne parfois associée dans ces acropathies ulcéro mutilantes. Nous n'avons pour notre part pas retrouvé d'atteinte semblable dans notre observation.

L'étude de perturbations métaboliques et en particulier la recherche d'une dysprotidémie fut également pratiquée dans certains cas mais ne semble pas, tout au moins pour l'instant, avoir abouti à des conclusions décisives. Rappelons que notre enquête biologique demeura à ce propos négative. Il convient toutefois de citer l'intéressant travail d'Ortiz de Zarate sur l'étude des protéines plasmatiques faite chez trois sujets de sa famille d'acropathie ulcéro mutilante. Il retrouve en effet, une inversion du rapport albumine/globuline et une hyperglobulinémie gamma. Ces faits, joints à l'existence de dépôts tissulaires protidiques, suggèrent à l'auteur le rapprochement de cette maladie avec les para-protéinoses.

Les quelques travaux faits sur l'électrophorèse des protides sériques dans les acro-syndrômes n'ont pas non plus apporté de constatations valables pour élucider la pathogénie des acropathies. Et à ce sujet, R. Legrand et collaborateurs signalent dans une publication récente que le spectre électrophorétique des protéines sanguines est normal dans la maladie de Raynaud et l'acrocyanose. Seule la présence de troubles trophiques, de nécrose fissulaire, de thrombo-artériolite et d'artérite digitale ou pulmonaire au cours du syndrome de Raynaud s'accompagne d'un

pic alpha 2 et bêta élevé. Mentionnons aussi une publication de G. Franglen et collaborateurs qui ont découvert une albumine dédoublée retrouvée à travers quatre générations et apparaissant comme un caractère hétérozygote dominant chez des sujets ayant des engelures des extrémités s'associant à de discrètes déformations des doigts. Mais, aucun malade ne présente d'ulcérations cutanées et cette albumine anormale a été également retrouvée chez des individus normaux. C'est pourquoi, il nous semble difficile de juxtaposer ces cas à ceux de notre observation.

On sait enfin que certains syndrômes de Raynaud peuvent être secondaires à des dysprotéinémies. C'est en particulier le cas des cryoglobulinémies. La nosologie de ces états dysprotéiniques est encore assez imprécise. La cryoglobuline est parfois isolée pendant longtemps. On peut aussi la constater chez des sujets présentant un phénomène de Raynaud au froid. Elle peut enfin être associée à des hémopathies diverses (leucémie lymphoïde) ou à d'autres dysprotéinémies.

Le rapport entre ces syndrômes de Raynaud et la présence de cryoglobuline est diversément interprété. Certains pensent que les troubles vaso-moteurs sont dus à un phénomène de thrombose provoqué par la précipitation intravasculaire des cryoglobulines. D'autres font intervenir un spasme artériolo-capillaire par irritation sympathique secondaire aux modifications endovasculaires, le taux des cryoglobulines leur paraissant insuffisant pour être le responsable exclusif du trouble vaso-moteur.

Le rôle d'une dysprotéinémie dans l'apparition de ces syndrômes acropathiques reste donc pour l'instant à découvrir. Il est d'ailleurs probable que la mise en évidence d'un tel trouble métabolique se fera non pas à la périphérie, mais peut-être au niveau des centres nerveux ou même à l'échelon du gène. On sait en effet que les gènes agissent par un mécanisme chimique en synthétisant à un moment quelconque soit de la vie embryonnaire, soit de la vie extra embryonnaire une protéine spéci-

fique. C'est pourquoi nous l'avons recherchée dans notre syndrome. Bien entendu, ces considérations restent à l'heure actuelle très hypothétiques. Nous pensons néanmoins que ces perspectives de recherche sont d'un grand intérêt pour l'avenir.

CONCLUSIONS

1) Nous avons étudié une observation de syndrome acropathique familial dont les caractères essentiels sont :

- des troubles trophiques des extrémités faits de manifestations vaso-motrices et d'ulcérations (neuf cas) avec maux perforants plantaires (deux cas) et une ostéolyse (deux cas).

- un syndrome neurologique où s'associent une altération de la sensibilité objective superficielle (trois cas) et des signes pyramidaux (deux cas).

2) L'étude biologique faite chez deux sujets n'a apporté aucun élément positif pour la discussion étiologique.

3) L'étude génétique a mis en évidence une hérédité de type dominant.

4) L'étude nosologique de ce syndrome nous a amené à le rapprocher des acropathies ulcéro-mutilantes familiales.

5) Le groupe des syndromes acropathiques nous apparaît hétérogène et formé d'un certain nombre d'entités génétiques que des études métaboliques et surtout génétiques permettront peut-être de mieux individualiser.

6) L'intervention d'une composante vasculaire dans le déterminisme de certaines manifestations, en particulier les troubles vaso-moteurs, est probable et permet d'envisager certaines possibilités thérapeutiques.

Vu :

Le Doyen L. BINET

Vu :

Professeur M. LAMY

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de PARIS,

SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- AIMES A. LAFON R. MINVIELLE J. OLIVIER G. - Acropathie ulcéro mutilante
présentation de malade.- Montpellier médical, Juin 1955,
98, N°6, 567-569
- ANDRE M-J. et GOETHAIS-BORIN J. - Maux perforants plantaires unilatéraux
succédants à un syndrome vasculaire chronique par le froid
Acta neurologica et psychiatrica Belgica, Janvier 1953,
53, N°1, 2 5-36
- ARRIGHI F. - Un cas d'acropathie pseudo-syringomyélique des membres in-
férieurs - Bull. Soc. Franç. Derm. Juin-Juillet 1957,
N°3, 334-335
- BANI U. - L'acropathie ulcéro mutilante . (contribution clinique.)
Policlino (Sez. Prat.) 19 Mai 1958, 65, N°20, 773-777
- BARRAQUER-FERRE L. et BARRAQUER-BORDAS L. - De la séméiologie ganglio-
radiculaire postérieure dans l'amyotrophie de Charcot-
Marie-Tooth. Troubles trophiques, douleurs fulgurantes
troubles sensitifs. - Acta. Neuro. et Psych. Belgica
Janvier 1953, 53, N°1 55-70
- BARRAQUER-FERRE L. BARRAQUER-BORDAS L. et ROVIRA M. - Etude clinique et
radiologique d'une acropathie ulcéro mutilante familiale
Acta. Neuro. Sic. Belgica. Décembre 1955, 55, N°12, 978-983
- BARRE J-A. - Acropathies ulcéro mutilantes avec troubles syringomyéli-
ques. Discussion clinique et pathogénique. -Revue neuro-
logique, 77, 211, 1945
- VAN BOGAERT L. - Etude histopathologique d'une observation d'arthropa-
thie mutilante symétrique familiale. - Acta. Neuro. Psych.
Belgica. Janvier 1953, 53, N°1, 37-53

- VAN BOGAERT L. - Essai de classement et d'interprétation de quelques acroostéolyses mutilantes et non mutilantes actuellement connues. - Acta. Neuro. Psych. Belgica, Janvier 1953, 53, N°1, 90-115
- VAN BOGAERT L. - Familial ulcers, mutilating lesions of the extremities and acroostéolysis. - British Medical Journal, 2, 1957, 368-371
- BOUDIN G. DJINDJAN R. - Acropathie ulcéro mutilante familiale chez deux soeurs, rhesus négatif. - Revue neurologique, 84, 252, 1951
- BOURGEOIS J. - Etude sur les acropathies ulcéro mutilantes pseudo-syringomyéliques des membres inférieurs (à propos de 26 observations). - Thèse Paris, 1957, N°1083
- BOURGUIGNON A. - Acropathie ulcéro mutilante, anyotrophie Charcot Marie et troubles trophiques d'origine nerveuse. - Sem. Hôp. Paris. 2 Décembre 1953, 29, N°74, 3867-3869.
- BRAGE D. - Considérations sur l'acropathie ulcéro mutilante. - Semana Med. 3 Octobre 1957, 64, N° 3334, 667-688
- BUREAU Y. et BARRIERE H. - Acropathies pseudo-syringomyéliques des membres inférieurs. Essai d'interprétation nosographique. - Sem. Hôp. Paris. 22 Avril 1955, 31, N°25, 1410-1429
- BUREAU Y. JARRY A. et BARRIERE H. - Neuvième cas d'acropathie pseudo-syringomyélique. Lésions des ganglions sympathiques. - Bull. Soc. Franç. Derm. Mars-Avril 1955, 62, N°2, 234-235.

BUREAU Y. BARRIERE H. HERNEIS J-P. DE FERRON A. et BRUNEAU Y. - Acropathies ulcéro mutilantes pseudo-syringomyéliques non familiales des membres inférieurs. (à propos de 23 observations). - Bull. Soc. Franç. Derm. Avril-Mai 1957 N°2, 187-192

BUREAU Y. et BARRIERE H. - Acropathies ulcéro-mutilantes pseudo-syringomyéliques non familiales des membres inférieurs. - Bull. Soc. Franç. Derm. Août-Octobre 1958, 68, N°4, 392-398

CALAS E. et PRIVAT Y. - Acropathie ulcéro mutilante de Bureau et Barrière. - Bull. Soc. Franç. Derm. Janvier-Mars 1959, 69 N°1, 133

COLETTA et Coll. - Ostéolyse essentielle familiale. - *Pediatrics*, 67, 1959, 667-684

COSTE F. et GAUCHER M. - Ostéolyses d'origine nerveuse. - *Revue du rhumatisme* . 1943, 51-56

DENNY-BROWN D. - Hereditary Sensory radicular neuropathy. - *Jour. Neurol.* London. 14, 237, 1951.

DEVIC A-J. , J. GATE, BALLIVET et BLONDET. - Acropathie ulcéro mutilante. - *Lyon Medical*, 169, 561, 1943.

DUGOIS P. et GAGNAIRE J. - Acropathie mutilante et ulcère géant. - Bull. Soc. Franç. Derm. Avril-Mai 1959, N°2, 205-206

EUZIERES J. LAFON R. et RIBSTEIN M. - Acropathie ulcéro mutilante à propos de deux observations. - *Revue Neurol.* 1952, 87, N° 4, 360.

.../...

FONTAN M. et PETIT H. - Acropathie mutilante atypique. - Rev. Neurol.

Octobre 1958, 99, N°4, 490

FRANGLIEN N., H. MARTIN - Bisalbumaemia. a hereditary albumin abnormality

-- Lancet 6. 2. 1960, page 307

GIRARD P., F. MAZARE Y. et DEVIC M. -A propos d'une observation anatomo
clinique d'acropathie ulcero mutilante. - Acta Neurol
Psych. Belgica, Janvier 1953, 53 N°1 - 82-89.

HARRIS H. - A genetical factor in perniciosus. - Annals of
Eugenics, tome 14, 1946-1947 page 32

HELIER I., H. ROBB P. - Neuropathie sensorielle héréditaire. - Neurology
Janvier 1955, 5, N°1

IONESCO I. IONASESVO V. et MESTERZ. - Relations entre la syringomyélie
et l'acropathie ulcéro mutilante familiale. à propos
d'un cas clinique. - Acta. Neuro. Psych. Belgica,
Mars 1958, 58, N°3 260-269

JOULIA, PETGES A. TEXIER et REGNIER (Mme) - Acropathie ulcéro mutilante
Bull. Soc. Franç. Derm. Janvier-Mars 1957, N°1, 102

JOULIA, LE COULANT, SARRAT, TEXIER et MALEVILLE . - Acropathie ulcéro
mutilante.- Bull. Soc. Franç. Derm. Novembre-Décembre
1958, N°5, 635.

JUNGHEHN H. KRUCKE W. et WADULLA H. - Zur frage des familiare neuro-
vasculaire dystrophie des extremitaten. - Arch. F.
Psych. 182, 153-176, 1949.

LAMACHE A. BOUREL M. LENOIR P. RICHIER J.L. et DAULEUX L. - L'acropathie
ulcéro mutilante des membres inférieurs. - Rev. Rhumat
Septembre-Octobre 1957, N°9-10, 617-640

LARRIVE E. et COSNIER J. - Acropathie mutilante non familiale des membres inférieurs avec atrophie cérébrale et syndrome psychique associés. - Ann. Med. Psychol. Novembre 1958, 116, N°4, 807.

LARRIVE E. et COSNIER J. - Acropathie mutilante non familiale des membres inférieurs avec atrophie cérébrale et syndrome psychique associés. - J. Med. Lyon Avril 1959, 40, N°942, 303-305

LEGRAND R. et Coll. - L'electrophorèse des protides sériques dans les acrosyndrômes d'origine vasculaire. - Lille Médicale, 3ème série, année 1958, Tome 3 N°1

LANGERON L, LANGERON P. et GROCCCEL L. - Le phénomène de Raynaud essai de classification etio- pathogénique. - Presse Médica le 25.4.1959, 67 N°21, 846

LENOIR J. - Acropathies ulcéro mutilantes des membres inférieurs - Rouen Med. Août-Septembre 1957, 1, N°7, 35-41

MATHIEU I. , HADOT S. et SADOUL E. - Acropathie ulcéro mutilante familiale. - Rev. Med. Nancy, 71, 152, 1945

MUELLER CH. R. et SUGAR S.J. - Familial syringomyelia. - J. Amer. Med. Ass. 122, 743, 1943

ORTIZ DE ZARATE J.C. - Acropathie ulcéro mutilante familiale de Thévenard avec pieds creux et troubles endocrino-métaboliques. Etude d'une famille et révision génétique d'après la littérature. - Journal de Génétique humaine Décembre 1957, 6, N°4, 2 79-303

- OSETOWSKA - WIECKOWSKA E. - Sur une forme spéciale de pseudo-syringomyélie. Etude anatomo clinique. Rev. Neurol. Octobre 1956, 95, N°4, 310-320
- PASSOUANT P. VALLAT G. et TEMPLE J. - Acropathie ulcéro mutilante familiale. Manifestations associées. - Rev. Neurol. 84, 248, 1951.
- PERON N. DROGUET T. et COULON M. - Acropathie ulcéro mutilante familiale. - Consanguinité des parents. - rev. Neurol. 81, 607 1949.
- REIMANN H.A., M.C. KECHINE W.G. et STANISAVLJEVIC S. - Hereditary sensory radicular neuropathy and others defects in a large family reinvestigation after twenty years and report of a necropsy. Amer. J. Med. New-York 1958 25, 4, 573-579
- ROGER J. et PUJOL R. - Acropathie ulcéro mutilante familiale Marseille Med. 1955, 92, N°3 159-167
- RUDLOFF M.J. - Un cas d'acropathie pseudo-syringomyélique. - Bull. Soc. Franç. Derm. Mars-Avril 1955, 62, N°2, 259
- TALEB N. - L'acropathie ulcéro mutilante familiale. Thèse Fac. Franç. Med. Beyrouth 1950
- THEVENARD A. - L'acropathie ulcéro mutilante familiale. - Rev. Neurol 74, 193, 1942
- THEVENARD A. - L'acropathie ulcéro mutilante familiale. - Acta Neurol. Psych. Belgica, Janvier 1953, 53, N°1 1-23
- THEVENARD A. et MARQUES J.M. - Acropathie ulcéro mutilante. Encyclopédie Médic. Chirurgicale, Neurol. 17077 C. 10

THEVENARD A. et RAVERDY P. - Un cas d'acropathie ulcéro mutilante avec troubles pupillaires et cochléo-Vestibulaires - Rev. Neurol. Février 1959, 100, N°2, 81-88

TOCANTINS L.M. et REIMANN H.A. - Perforating ulcers of feet with osseous atrophy in a family with other evidences of dysgenesis (harelip, cleft palate) : instance of probable myelodysplasia. - J. Amer. Med. Ass. 112, 2251, 1939.

TROTEL - SABATIER J. - Contribution à l'étude des acroostéolyses - Thèse Paris année 1956-1957

VIGNON G., MEGARD M. et MARIN A. - Une observation anatomo-clinique d'acropathie ulcéro mutilante. - Presse Med. 21, 11, 1956, 64, N°84
